

砷(III)对p53突变蛋白活性恢复作用的太赫兹物理机制

唐朝 张广旭 胡钧 吕军鸿

Terahertz physical mechanism of arsenic (III) restoring p53 mutant protein activity

Tang Chao Zhang Guang-Xu Hu Jun Lü Jun-Hong

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 128201 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20210647

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20210647>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

蛋白质基忆阻器研究进展

Research progress of protein-based memristor

物理学报. 2020, 69(17): 178702 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200617>

低温生长砷化镓的超快光抽运-太赫兹探测光谱

Study on ultrafast dynamics of low-temperature grown GaAs by optical pump and terahertz probe spectroscopy

物理学报. 2017, 66(8): 087801 <https://doi.org/10.7498/aps.66.087801>

太赫兹表面极化激元

Terahertz surface polaritons

物理学报. 2017, 66(14): 148705 <https://doi.org/10.7498/aps.66.148705>

太赫兹频率编码器

Terahertz frequency coding metasurface

物理学报. 2019, 68(10): 104203 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20190032>

自旋电子太赫兹源研究进展

Research advances in spintronic terahertz sources

物理学报. 2020, 69(20): 200703 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200623>

应用太赫兹焦平面成像方法研究氧化镁晶体在太赫兹波段的双折射特性

Birefringence characteristics of magnesium oxide crystal in terahertz frequency region by using terahertz focal plane imaging

物理学报. 2020, 69(20): 208702 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200766>

专题: 太赫兹生物物理

砷 (III) 对 p53 突变蛋白活性恢复作用的太赫兹物理机制*

唐朝¹⁾²⁾³⁾ 张广旭¹⁾²⁾³⁾ 胡钧¹⁾²⁾ 吕军鸿^{1)2)†}

1) (中国科学院上海应用物理研究所, 中国科学院微观界面物理与探测重点实验室, 上海 201800)

2) (中国科学院上海高等研究院, 基础交叉研究中心, 上海 201210)

3) (中国科学院大学, 北京 100049)

(2021 年 4 月 7 日收到; 2021 年 4 月 16 日收到修改稿)

通过小分子配体结合 (如砷剂) 来恢复 p53 突变蛋白活性是抑癌蛋白靶向治疗的重要策略, 但 p53 蛋白在功能恢复过程中的分子集体动力学变化及其作用等机制基础尚不清楚. 本文基于全原子弹性网络模型的正则模式分析了 p53 蛋白位于太赫兹频率的低频集体振动模式, 以期解析砷 (III) 对 p53 突变蛋白功能恢复作用所涉及的物理机理. 结果表明, 在砷 (III) 配体结合后 p53 突变蛋白的 DNA 结合域的最低频率集体振动模式得到了有效恢复. 进一步从原子骨架波动和太赫兹频率振动模式统计的角度分析了 p53 蛋白分子功能恢复的运动特征, 并基于残基动力学相关性讨论了其运动耦合机理. 本文从太赫兹生物物理的角度揭示了砷 (III) 对 p53 蛋白活性恢复的可能机制, 为蛋白分子低频运动特性与蛋白功能之间的联系提供了新的证据.

关键词: p53 蛋白, 活性恢复, 太赫兹振动, 砷 (III)**PACS:** 82.30.-b, 63.20.D-, 87.15.kj, 87.15.kp**DOI:** 10.7498/aps.70.20210647

1 引言

肿瘤抑制蛋白 p53 是一种转录因子, 在细胞周期停滞、衰老和凋亡调控中发挥重要作用, 其突变导致的功能丧失与癌症敏感性高度相关^[1]. 迄今为止, p53 是癌症中突变频率最高的蛋白^[2], 使 p53 恢复其野生型构象和功能以触发肿瘤细胞凋亡是开发 p53 靶向药物的主要策略^[3,4]. 由 393 个残基构成的人 p53 蛋白分子自氮端起依次为反式激活结构域 (残基序列 1-61), 脯氨酸富集区域 (残基序列 64-94), 中央 DNA 结合域 (残基序列 95-292, 也称为 p53 蛋白核心结构域, p53C), 四聚化结构域和碳末端^[5]. 其中, p53C 区域及其与 DNA 分子结合的结构信息已被多个研究解析^[6,7], 如图 1 所示,

p53C 的 DNA 结合域包括两部分: DNA 主沟结合的 L1 环和 H2 螺旋区域, DNA 小沟结合的由 Zn²⁺稳定的 L2 环和 L3 环区域^[8]. p53C 极性基团中氢键对于全长 p53 蛋白的稳定性具有重要作用. 其中, R249 残基与相邻基团相互作用, 具有稳定 p53C 的功能^[9,10]. R249 突变作为 p53 蛋白最常发生的残基错义突变之一, 会破坏相邻残基的配位及氢键结构 (图 1(c)), 从而影响蛋白的稳定性, 进而显著影响 p53 蛋白活性^[11].

研究发现, 蛋白中的多个突变或者小分子结合能够恢复 p53 的活性^[5]. 最新报道显示, 三价砷 (As) 与包括 R249S 在内的多种 p53 突变型的结合具有恢复蛋白分子活性的变构调节作用^[12] (图 1(a) 和图 1(b)). 变构作用引发的动力学性质的差异可能是砷 (III) 结合恢复 p53 蛋白活性的关

* 国家自然科学基金 (批准号: U1732130) 和中国科学院前沿科学重点研究计划项目 (批准号: QYZDJSSW-SLH019) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: lvjh@sari.ac.cn

键, 其中的分子动力学等物理机制尚不清楚. 分子动力学模拟是探索蛋白质动力学特征的强大计算工具, 可以为蛋白-配体相互作用引起的结构变化提供理论见解^[13]. 基于主成分分析的理论研究表明, 蛋白质的构象波动中存在高度集中的太赫兹频率群体运动模式^[14]. 太赫兹光谱技术的发展使得测量生物分子在太赫兹频率的低频振动成为可能, 为研究蛋白-配体相互作用提供了重要手段^[15–17]. 基于弹性网络模型的正则模式分析有效地阐明了蛋白分子的低频集体振动^[18,19], 以解释配体结合引起的低频振动变化^[20]. 从太赫兹生物物理的角度揭示砷(III)对p53蛋白活性的恢复拯救机制, 有利于深入理解蛋白分子功能与太赫兹频率集体运动的关系.

本文对一系列蛋白分子的集体振动进行了分析, 计算了蛋白分子的低频率振动模式, 以研究砷(III)结合引起的R249S突变型p53C蛋白DNA结合域的低频振动模式恢复. 此外, 通过原子骨架波动和太赫兹频率振动模式统计分析了p53蛋白分子活性恢复的运动特征. 本研究为配体结合诱导的蛋白分子活性功能恢复提供了一种可能的物理机制阐释, 为蛋白分子的太赫兹频率运动与DNA结合活性之间的动力学关系提供了新的视角.

2 方法

2.1 野生型、突变体和As结合突变体p53的结构

从蛋白质数据库(PDB)^[21]中获得了未结合DNA的自由状态p53核心区域(p53C)的结构, 其中包括野生型p53(PDB: 1TSR A), R249S突变体(PDB: 3D06), 砷(III)结合的R249S突变体(PDB: 7DHZ), 截取其中核心区域, 即97–287残基用于模拟. 在计算前, 用Modeler软件(版本9.24)^[22]补全原始结构中缺失的残基, 并用Pdb-Viewer软件(版本4.1)^[23]补全其余缺失原子. 原始结构中缺失的残基不包含本文中特殊标记出的残基.

2.2 正则模式计算

首先评估了不同p53结构导致低频振动的差异. 通常, 正则模式分析需要通过从PDB中获得的p53结构进行扭曲, 使用能量最小化的初始结构. 我们使用了弹性网络模型, 该模型允许使用PDB中获得的原始结构作为初始结构. 为了更精确地展示特定残基中可能存在的重原子间相互作用

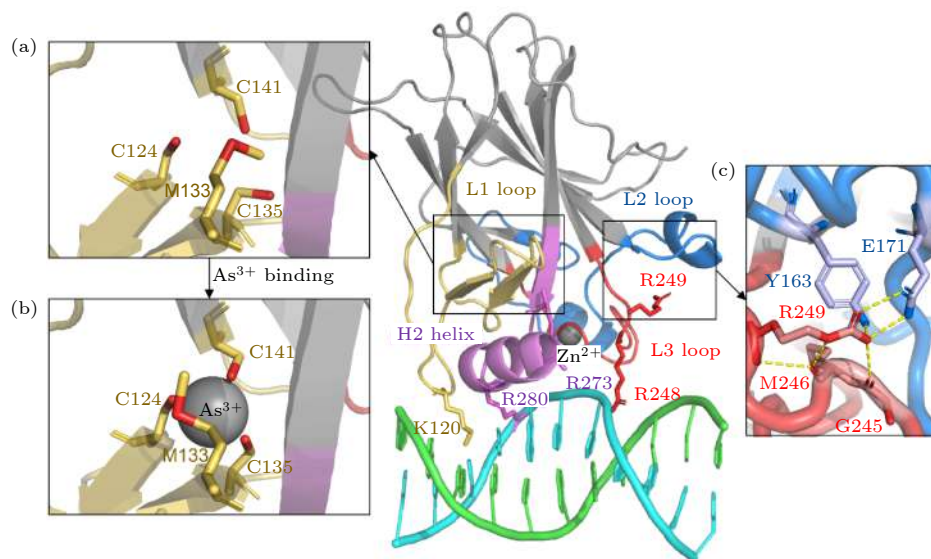


图1 p53C蛋白晶体结构 (a) 砷(III)结合位点没有砷(III)结合时的局部细节; (b) 砷(III)结合位点在砷(III)结合时的局部细节; (c) R249残基与相邻区域相互作用的局部示意图. 颜色标注如下: L1环及相邻区域(残基序列112–141)为黄色, L2环及相邻区域(残基序列163–195)为蓝色, L3环(残基序列236–251)为红色, H2螺旋(残基序列271–286)为紫色, DNA为青色/绿色. 除非注明, 后图颜色标注一致

Fig. 1. Structure of p53C: (a) The structure of As^{3+} -binding region in the absence of As^{3+} ; (b) the structure of As^{3+} -binding region with As^{3+} ; (c) R249 region in detail. It is colored as following: L1 loop and adjacent area (residues 112–141) in yellow, L2 loop and adjacent area (residues 163–195) in blue, L3 loop (residues 236–251) in red, H2 helix (residues 271–286) in purple and DNA in cyan/green. Unless otherwise specified, the colored regions in following figures are consistent with this.

用, 采用了 Yao 等^[24] 开发的全原子弹性网络模型 (all-atom elastic network model, AAENM). 与其他粗粒度方法相比, AAENM 模型包括了所有的重原子. 这一基于全原子模型的结果与基于全经验力场计算得到的正则模式有较好的一致性. 所有正则模式计算的步骤均使用基于 R 语言的 Bio3D 软件包^[25] 实现.

2.3 分析

本文中所有可视化分析使用 PyMOL 软件绘制, 其中, 用 α 碳原子的轨迹表示各残基的轨迹. 为了更好地可视化 p53 的运动轨迹, 各运动模态的特征向量被放大了 2.5 倍.

原子波动统计了所有正则振动模式, 并按照下式计算^[26]:

$$\langle \Delta x_k^2 \rangle = k_B T \sum_{i=7}^{3N} \mathbf{u}_{k,i}^2 / (M_k \omega_i^2), \quad (1)$$

其中: 下角标 k 对应于原子在 x, y, z 方向上的运动分量; 下角标 i 为正则模式序号; T 为温度; k_B 为温度为 T 时的玻尔兹曼常数; $\mathbf{u}$, $\mathbf{M}$ 和 ω 分别表示特征向量、对角质量矩阵和正则模式频率.

这里按照 Kaynak 和 Doruker^[27] 的方法分析了正则模式频率的移动. 结构 a 相对于结构 b 的第 i 个正则振动模式的频率偏移百分数 $f_s(i)$ 按下式计算:

$$f_s(i) = \frac{(\omega_i^a - \omega_i^b)}{\omega_i^b} \times 100\%, \quad (2)$$

其中, ω_i^a 和 ω_i^b 分别为结构 a 和结构 b 第 i 个太赫兹振动模式的频率. 具体到本研究中, 结构 a 为 R249S 突变体 (R249S) 或 砷 (III) 结合的 R249S 突变体 (R249S-As), 结构 b 即为野生型 p53C.

为比较 R249S 和 R249S-As 的频率偏移百分数, 这里定义第 i 个正则振动模式的频率恢复比例 $f_r(i)$, 按下式计算:

$$f_r(i) = \frac{f_s(i, \text{R249S-As}) - f_s(i, \text{R249S})}{f_s(i, \text{R249S})}. \quad (3)$$

所有正则振动模式的原子运动的动力学相关性可基于 (4) 式计算^[28]:

$$c_{ij} = \frac{\text{tr}([\sigma_{ij}]^{(3)})}{\sqrt{\text{tr}([\sigma_{ii}]^{(3)})} \cdot \sqrt{\text{tr}([\sigma_{jj}]^{(3)})}}, \quad (4)$$

其中, c_{ij} 为残基 i 和 j 间的皮尔逊相关系数, $[\sigma_{ij}]^{(3)}$ 为残基 i 和 j 间的 3×3 协方差矩阵的交叉子矩阵, $\text{tr}(\cdot)$ 表示矩阵的迹.

3 结果与讨论

3.1 砷 (III) 对 p53C 突变蛋白最低频率振动模式的恢复作用

我们使用基于 ENM 的计算展示了平衡位置附近的野生型 p53C (Wild type, WT), R249S 和 R249S-As 的最低频率集体振动模式. 如图 2(a) 所示, 野生型 p53C 的 DNA 结合域总体具有较小的振动幅度, L1 环和 H2 螺旋区域几乎在最低振动频率保持刚性, L2 环和 L3 环的振动特征值与整个 p53C 结构相比较小. 这种太赫兹频段的最低频率振动模式或许有助于 p53C 的 DNA 结合域与 DNA 结构分子对接的拓扑结构, 使其可以延伸到 DNA 的结合沟槽中. 由于 R249 的突变会破坏与相邻残基的氢键和配位结构, R249S 的最低频率振动模式表现出显著的变化 (图 2(b)): L1 环显示了

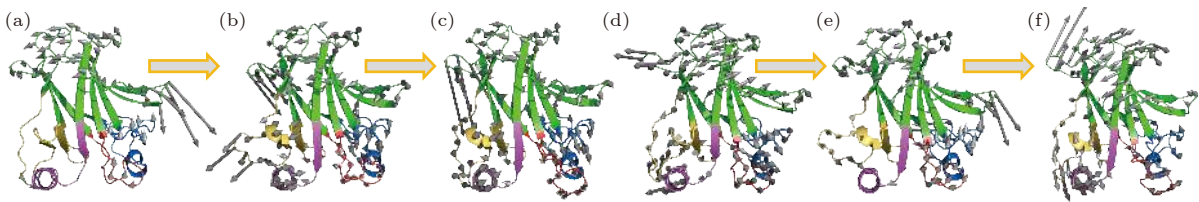


图 2 砷 (III) 对 p53C 突变体 R249S 的低频振动模式恢复 (a) 野生型 p53C (wild type, WT)、(b) R249S 突变型 p53C (R249S)、(c) 砷 (III) 结合的 R249S 突变型 p53C 的最低频率集体振动模式轨迹; (d) 野生型 p53C (wild type, WT)、(e) R249S 突变型 p53C (R249S)、(f) 砷 (III) 结合的 R249S 突变型 p53C 的次低频集体振动模式轨迹; 灰色箭头表示对应频率蛋白分子骨架的振动方向, 箭头长度代表相对振幅大小

Fig. 2. The trajectory of the lowest-frequency vibrations of (a) wild type (WT), (b) R249S, (c) R249S-As. The trajectory of the second lowest-frequency vibrations of (d) wild type (WT), (e) R249S, (f) R249S-As. Arrows represent the direction of motion of each residue from the initial position, with length of arrows indicating vibration amplitude, relatively.

较大的摆动运动幅度, 而 H2 螺旋的振动在 R249S 中很明显. 相比之下, L2 环和 L3 环在振动幅度上的增加较小. 总之, R249S 突变使 p53C 的 DNA 结合域最低频率振动幅度总体增加, 意味着突变导致了蛋白分子内部的太赫兹频率运动模式的变化, 蛋白分子的柔性构象变化反映了 DNA 结合能力的下降.

随后, 我们检验了 R249S-As 的最低频率振动模式. 在最近关于三氧化二砷 (III) 恢复 p53 突变蛋白活性的研究中, 认为砷 (III) 是通过与相邻残基的变构作用在结构上稳定 p53C 来恢复蛋白活性功能的^[12]. 为此, 我们研究了砷 (III) 结合的 R249S 突变型 p53C (R249S-As) 的最低频率运动特征, 以探索小分子结合恢复蛋白功能的物理机制. 尽管 R249S-As 的整体最低频率运动模式与 WT 相比有所变化, 但其运动轨迹显示砷 (III) 极大地稳定了 R249S 的 L1 环区域的向外摆动运动, 使 DNA 主沟结合残基序列的局部运动状态得以恢复 (图 2(c)). 换句话说, R249S-As 整体最低频率振动模式相比 WT 发生了转换, 但其 DNA 结合域的运动显著恢复了.

此外, 在次低频振动模式中, 可观察到砷 (III) 结合对 R249S 突变体的 DNA 结合域运动的明显恢复作用 (图 2(d)—(f)). 其中, 野生型 p53C 结构的 L1 环和 H2 螺旋具有相对于 p53C 蛋白中心位置铰链开合的运动特征, 在 R249S 突变体中这一振动模式被抑制了, 而在砷 (III) 结合后, 这一铰链运动模式得到恢复; 从 DNA 结合域的振动特征模式方面看, 同样观察到 R249S-As 的运动更类似于野生型的振动模式. 可见, p53C 蛋白中心最低频率的两个振动模式都显示蛋白的活性与太赫兹频率集体振动有关.

3.2 砷 (III) 对 p53C 突变蛋白的原子波动恢复作用

通过统计所有正则振动模式的原子波动, 可以获得蛋白分子骨架的整体波动情况. 原子波动参数用以描述 p53C 野生型、突变结构和活性恢复结构之间的蛋白分子内部运动的特定差异^[29]. 如图 3 所示, WT, R249S 和 R249S-As 的原子波动在非 DNA 结合区域的趋势一致, 反映了 p53C 蛋白分子整体柔性和形变能较为稳定, 其总体趋势取决于蛋白分子骨架构成及二级结构. 我们注意到,

R249S 突变蛋白在 L1 环和 L2 环区域具有较高水平的原子波动, 这可能是 R249S 不利于 DNA 结合的原因之一; R249S-As 在 L1 环和 L2 环区域的原子波动恢复到了与野生型一致的水平, 而 R249S-As 的 L3 环原子波动幅度相比野生型有所增加. 综合最低频率轨迹和原子波动分析结果, 可以发现砷 (III) 结合明显改变 L1 环区域的低频运动, 意味着 L1 环区域的运动对 DNA 结合活性至关重要.

3.3 砷 (III) 对 p53C 突变蛋白的振动频率恢复作用

蛋白分子的欠阻尼振动的频率决定了运动发生的时间尺度. 对蛋白分子自由状态和结合状态的模拟研究表明, 配体的结合会造成频率向高频方向偏移^[30], 频率参数可能在反映蛋白-配体相互作用中有重要意义. 基于 ENM 获取的振动模式谱显示, p53C 自最低频率振动模式的 200 个太赫兹振动模式处于 0—1 THz 的频率范围内, 并且野生型、突变体和砷 (III) 结合突变体振动模式可以根据频率分布区分 (图 4(a)). 因此, 我们统计了突变体和砷 (III) 结合突变体前 200 个太赫兹振动模式相对野生型 p53C 的频率偏移. 如图 4(b) 所示, 在这一范围内, R249S 突变均造成了频率的负偏移, 而除了第 7 振动模式 (即最低频率振动模式) 外, 砷 (III) 结合的突变体对所有振动模式的频率展示出了明显的恢复作用. 图 4(b) 中插图展示了砷 (III) 结合对 R249S 突变体频率变化的恢复效果, 部分振动模式的恢复效果可达 60%. 此外, 这里专门研究了特定频率太赫兹振动模式的偏移, 如图 4(c) 所示. 在 0.3—1.3 THz 范围内, R249S 突变均造成了频率的负偏移, 偏移程度随频率升高而变小. 这暗示突变对太赫兹振动模式的影响可能主要体现在较低频段. 与之对应, 砷 (III) 结合对频率的恢复效果也主要体现在较低区域 (0.3—0.8 THz), 而在更高频段恢复效果较弱. 砷 (III) 结合对 p53C 突变体振动频率的恢复, 进一步表明蛋白活性的恢复与其太赫兹频率振动属性相关.

3.4 p53C 结构的动力学相关性分析

我们引入了动力学相关矩阵来解释突变和砷 (III) 结合对太赫兹振动的破坏和恢复. 如图 5 所示, 动力学正相关区域用黑色线框标出, 与 DNA 直接接触的 4 个残基和直接与砷 (III) 结合的 4 个

残基在横轴上分别用绿色和黄色虚线标出. 动力学相关矩阵显示, L1, L2, L3 和 H2 这 4 个区域是彼此动力学正相关的. 这意味着, 某一区域因突变而造成的动力学变化可以通过这种相关性网络传递到其他区域. 此外, 砷 (III) 结合的 L1 区域与本区

域的 K120 残基, 以及 H2 区域的 R273 和 R280 残基都具备明显的运动相关性, 尤其是两个 DNA 结合残基 (R273 和 R280) 的运动与 3 个砷 (III) 结合残基 (C124, M133, M135) 直接正相关. 这种动力学相关性网络可能是砷 (III) 结合作为一种有效的

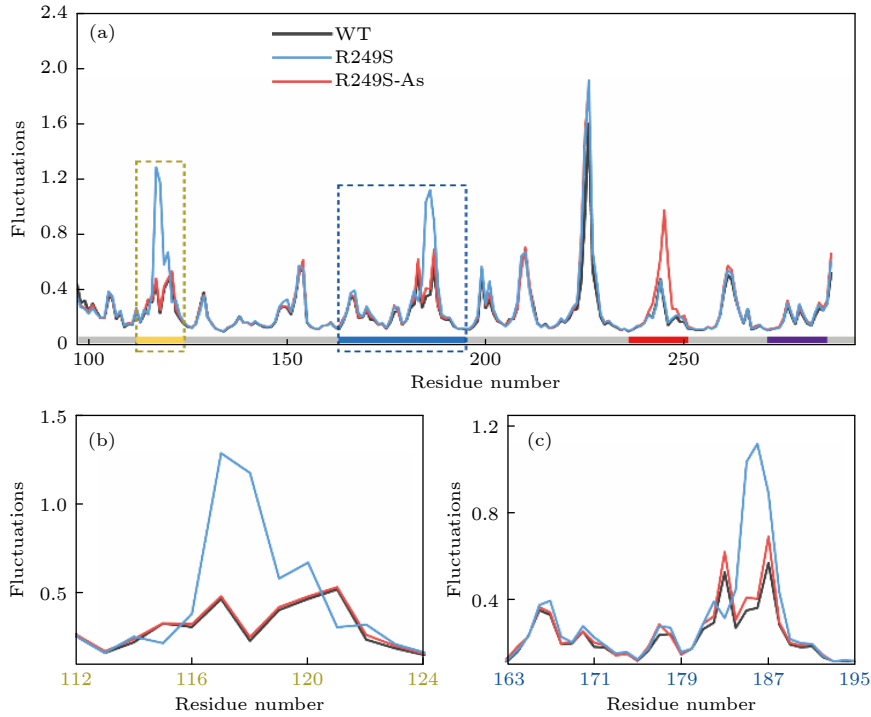


图 3 (a) p53C 野生型、R249S 突变型和砷 (III) 结合的 R249S 突变型 p53C 的原子波动分析 (沿 X 轴的灰色条代表序列, 其中用四种不同颜色分别标记 4 个区域); (b) L1 环区域 (残基序列 112—124) 的局部原子波动分析; (c) L2 环区域 (残基序列 163—195) 的局部原子波动分析

Fig. 3. (a) Atomic fluctuation analysis of the DNA binding domain of the WT, R249S, and R249S-As. The gray bar above the X axis represents the sequence, where four regions are marked with four colors. (b) The details of the yellow (L1, residues 112–124) dotted areas. (c) The details of the blue (L2, residues 163–195) dotted areas.

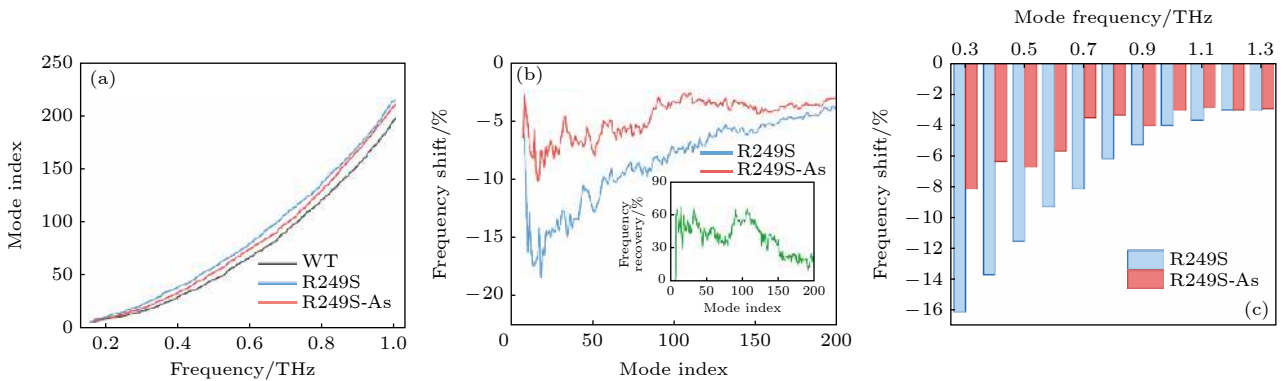


图 4 (a) 0—1.0 THz 内的野生型 p53C (WT), 突变体 (R249S) 和砷 (III) 结合突变体 (R249S-As) 的振动谱; (b) 突变体 (R249S) 和砷 (III) 结合突变体 (R249S-As) 相对于野生型 p53 C 的前 200 个振动模式的太赫兹振动频率偏移百分数, 插图是为砷 (III) 结合后突变体的频率恢复比例; (c) R249S 和 R249S-As 在野生型 p53C 特定频率处对应振动模式的频率偏移百分数

Fig. 4. (a) Mode index spectra of wild-type p53C (WT), mutant (R249S) and As-bound mutant (R249S-As) in 0–1.0 THz; (b) the frequency shift (%) of the R249S and the R249S-As mutant from the WT in first 200 collective vibration modes, and the insert shows the proportion of frequency recovery for the As-bound R249S mutants; (c) the frequency shift (%) of corresponding mode of the R249S and the R249S-As at certain frequencies of WT.

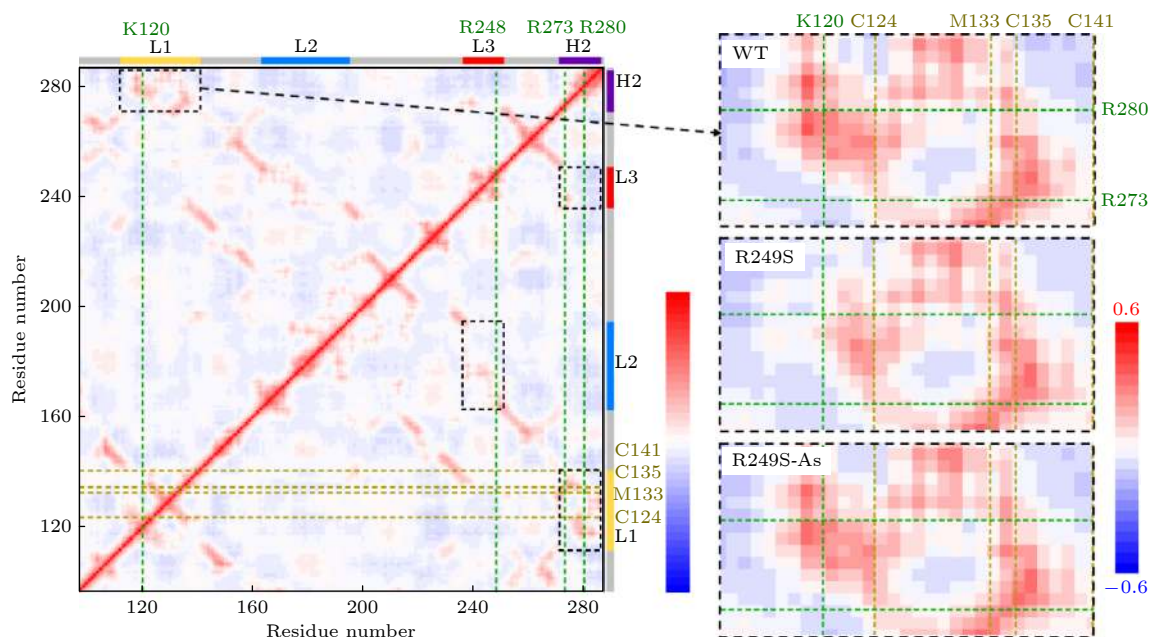


图5 野生型 p53C 的动力学相关矩阵. 每个点根据它在 X 轴和 Y 轴上的两个残基的 C_{ab} 值 (残基 a 与 b 之间的相关性) 来着色. C_{ab} 值根据所得太赫兹振动模式计算, 其中 C_{ab} 为 1, -1 和 0, 分别表示完全相关、完全负相关和不相关. 横轴上用绿色虚线标出了 4 个与 DNA 作用的残基, 纵轴上用黄色虚线标出了 4 个与砷 (III) 结合的残基. 黑色虚线框标出了 4 个正相关区域, 其中 L1 与 H2 相关区域被专门表示在右边, 并与 R249S 突变体, 砷 (III) 结合 R249S 突变体动力学相关矩阵的对应区域比较

Fig. 5. Residue-residue motion correlation map of the DNA binding domain of the wild type p53C, where each point is colored according to its C_{ab} (correlation between residues a and b) of the two residues on the X axis and Y axis. The C_{ab} are calculated by all modes, where $C_{ab} = 1, -1, 0$ means completely correlation, completely anticorrelation and no correlation, respectively. The four DNA-contact residues are marked in dark green dash curves on the X axis, and the four As-bound residues are marked in yellow dash curves on the Y axis. The black dashed boxes mark the four positively correlated regions, where the correlated regions between L1 and H2 are specifically represented on the right and compared with the corresponding regions of the correlation map of the R249S and the As-bound R249S mutant.

p53 蛋白活性恢复策略的生物物理基础.

我们进一步具体阐释了砷 (III) 结合对 L1-H2 动力学相关网络的调控作用. 不同结构区域间运动的正相关性意味着在大多数太赫兹振动模式中, 两区域的运动是一个方向的, 这种协同振动具有重要的功能意义. 对野生型 p53C, 两区域间残基的运动显示出了广泛的正相关性, 尤其是两个 DNA 结合残基 (K120 和 R280) 之间展示出了运动相关性, 这可能与 DNA 结合过程中的协同运动有关. 这种相关性在 R249S 突变体中被显著削弱, 而在砷 (III) 结合后得以恢复. 综上, 动力学相关性分析显示砷 (III) 的结合具有跨区域的运动耦合相关性影响, 使砷 (III) 结合区域 (L1) 的残基与 H2 区域的运动耦合恢复至野生型 p53C 状态.

4 结 论

本文采用分子动力学模拟的方法描述了 p53C 蛋白, 其 R249S 突变蛋白和砷 (III) 结合的 R249S

突变蛋白结构的低频运动. 基于全原子弹性网络模型的正则模式分析, 砷 (III) 结合对 p53C 突变蛋白的 DNA 结合域的太赫兹频率运动有恢复作用, 主要体现在 L1 环区域的最低频率振动模式和 DNA 结合域的次低频振动模式的恢复. 同时, 所有正则模式振动的统计结果表明砷 (III) 的结合影响了 R249S 突变蛋白 DNA 结合域的原子波动, 使 L1 和 L2 环的原子波动恢复至野生型 p53C 的水平. 除了砷 (III) 对 DNA 结合域的低频运动有恢复作用外, 振动频移还反映出 p53C 太赫兹振动态分布的恢复. 基于残基动力学相关矩阵进一步解释了砷 (III) 结合导致的结构变化与太赫兹运动恢复之间的关联机理. 本研究从太赫兹生物物理的角度分析了小分子配体对蛋白活性恢复的动力学过程, 为理解蛋白的功能和集体低频振动的关系提供了一个新的证据, 有望启发 p53 蛋白相关的癌症发病机理和精准治疗研究.

参考文献

- [1] Vousden K H, Lane D P 2007 *Nat. Rev. Mol. Cell. Bio.* **8** 275
- [2] Zehir A, Benayed R, Shah R H, et al. 2017 *Nat. Med.* **23** 703
- [3] Perdrix A, Najem A, Saussez S, et al. 2017 *Cancers* **9** 172
- [4] Ding L, Zhang X Y 2020 *J. Yangzhou Univ. (Agric. Life Sci. Ed.)* **41** 57 (in Chinese) [丁笠, 张新跃 2020 扬州大学学报 (农业与生命科学版) **41** 57]
- [5] Joerger A C, Fersht A R 2008 *Annu. Rev. Biochem.* **77** 557
- [6] Canadillas J M P, Tidow H, Freund S M V, et al. 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103** 2109
- [7] Viadiu H, Fronza G, Inga A 2014 *Subcell. Biochem.* **85** 119
- [8] Duan J, Nilsson L 2006 *Biochemistry* **45** 7483
- [9] Kitayner M, Rozenberg H, Kessler N, et al. 2006 *Mol. Cell* **22** 741
- [10] Cho Y J, Gorina S, Jeffrey P D, et al. 1994 *Science* **265** 346
- [11] Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. 2007 *Hum. Mutat.* **28** 622
- [12] Chen S, Wu J L, Liang Y, et al. 2021 *Cancer Cell* **39** 225
- [13] Karplus M, McCammon J A 2002 *Nat. Struct. Biol.* **9** 646
- [14] Kitao A, Go N 1999 *Curr. Opin. Struct. Biol.* **9** 164
- [15] Acbas G, Niessen K A, Snell E H, et al. 2014 *Nat. Commun.* **5** 3076
- [16] Niessen K A, Xu M, George D K, et al. 2019 *Nat. Commun.* **10** 1026
- [17] Turton D A, Senn H M, Harwood T, et al. 2014 *Nat. Commun.* **5** 3999
- [18] Bahar I, Lezon T R, Bakan A, et al. 2010 *Chem. Rev.* **110** 1463
- [19] Bahar I, Lezon T R, Yang L-W, et al. 2010 *Annu. Rev. Biophys.* **39** 23
- [20] Balog E, Perahia D, Smith J C, et al. 2011 *J. Phys. Chem. B* **115** 6811
- [21] Berman H M, Westbrook J, Feng Z, et al. 2000 *Nucleic Acids Res.* **28** 235
- [22] Eswar N, Webb B, Marti-Renom M A, et al. 2007 *Curr. Protoc. Protein. Sci.* **50** 2.9.1
- [23] Guex N, Peitsch M C 1997 *Electrophoresis* **18** 2714
- [24] Yao X Q, Skjærven L, Grant B J 2016 *J. Phys. Chem. B* **120** 8276
- [25] Grant B J, Rodrigues A P C, ElSawy K M, et al. 2006 *Bioinformatics* **22** 2695
- [26] Brooks B R, Janežič D, Karplus M 1995 *J. Comput. Chem.* **16** 1522
- [27] Kaynak B T, Doruker P 2019 *J. Chem. Inf. Model.* **59** 2352
- [28] Ichiye T, Karplus M 1991 *Proteins* **11** 205
- [29] Tiwari S P, Fuglebakk E, Hollup S M, et al. 2014 *BMC Bioinformatics* **15** 427
- [30] Alakent B, Baskan S, Doruker P 2011 *J. Comput. Chem.* **32** 483

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Terahertz physical mechanism of arsenic (III) restoring p53 mutant protein activity^{*}Tang Chao¹⁾²⁾³⁾ Zhang Guang-Xu¹⁾²⁾³⁾ Hu Jun¹⁾²⁾ Lü Jun-Hong^{1)2)†}

1) (*Key Laboratory of Interfacial Physics and Technology, Shanghai Institute of Applied Physics,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China*)

2) (*Fundamental Interdisciplinary Research Center, Shanghai Advanced Research Institute,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201210, China*)

3) (*University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China*)

(Received 7 April 2021; revised manuscript received 16 April 2021)

Abstract

Recovering the protein activity of p53 mutants through small molecule ligand binding (eg. arsenic) is an important strategy for tumor suppressor therapy. However, the mechanistic basis on the changes of collective dynamics and their roles of p53 protein in functional recovery process has not been fully elucidated. Herein, the normal mode calculations based on all-atom elastic network model are employed to characterize the terahertz low frequency motions of core DNA-binding domain (p53C) which is essential for p53 protein activities in transcriptional transactivation. We find that the lowest-frequency collective vibration mode of the p53C mutant is effectively restored by the binding of arsenic (III) ligand. In R249S mutant, the L1 loop is stabilized through restricting the swing-out movement. The results obtained from atomic backbone fluctuations suggest that the arsenic binding can significantly improve the L1 loop and L2 loop fluctuations. The statistical analysis of low frequency vibration mode reflects that the arsenic-bound R249S mutant has an apparent recovery of frequency shift in the terahertz range. The residue-residue motion correlation also suggests that structural components binding to arsenic are dynamically coupled. In the H2 helix with arsenic-binding residues, the motions of C124, C135, M133 and C141, are correlated with the arsenic recovery. These results provide the terahertz biophysical mechanism for the recovery effect of arsenic (III) on the p53 protein activity and new evidence for the coupling of the low-frequency vibration characteristics of protein structures with its function, thus giving a new physical insight into the p53 related cancer therapies.

Keywords: p53 protein, function recovery, terahertz vibration, arsenic (III)

PACS: 82.30.-b, 63.20.D-, 87.15.kj, 87.15.kp

DOI: 10.7498/aps.70.20210647

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. U1732130) and the Key Research Program of Frontier Sciences of the Chinese Academy of Sciences (Grant No. QYZDJSSW-SLH019).

[†] Corresponding author. E-mail: lvjh@sari.ac.cn



太赫兹生物物理专题编者按

引用信息 Citation: [Acta Physica Sinica](#), 70, 240101 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.240101

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.240101>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

太赫兹生物物理专题编者按

DOI: [10.7498/aps.70.240101](https://doi.org/10.7498/aps.70.240101)

人类对疾病的恐惧、对健康的渴望、对永葆青春的向往和对返老还童的想象都可能成为驱动科学与技术创新的内驱力. 激光的发明、显微技术的发展和蛋白质结构的解析等, 诞生了许多诺贝尔奖. 物理与生物的交叉融合不仅让人类用物理的手段解决生物问题, 而且生命科学的发展需求也推动了物理学的发展. 然而, 在电磁波谱上, 还有一个至今没有被人们完全认识的频段——太赫兹电磁波, 因其长期受限于电子学和光子学技术扩展的瓶颈, 至今未能服务于人民生命健康. 同时太赫兹信息神经系统的产生、探测以及太赫兹波对生物组织的作用规律都需要进一步探索.

尽管太赫兹科学与技术已发展近半个世纪, 由于太赫兹波源的缺乏, 太赫兹电磁波与物质相互作用, 尤其是与生物物质相互作用的研究一直止步在弱场线性相互作用层面. 在弱场区间, 人们正在利用太赫兹谱学成像技术研究生物物质的光谱特征, 正尝试将其应用于新冠检测、肿瘤筛查、物质鉴别等. 近年来, 随着大型同步辐射光源、自由电子激光、高频率真空电子器件、半导体器件以及超快超强高能激光技术的快速发展, 为太赫兹电磁波源技术带来了前所未有的进步, 各种大功率太赫兹波源已相继问世. 人们在 DNA、蛋白、水等最基本生命物质中观察到了太赫兹场诱导的电磁生物效应, 并在分子层面、细胞层面、组织层面、个体层面都看到一些太赫兹诱导的非热生物学现象, 例如利用强场太赫兹激光作为“电磁剪刀”对基因进行无剪切酶参与的基因编辑、神经细胞中太赫兹信息的产生和传输以及太赫兹对神经系统的刺激作用方面的研究成果也已经被报道. 这些激动人心的结果展示了太赫兹生物物理服务于人民生命健康的潜力.

“中国生物物理学会·太赫兹生物物理分会”于 2020 年 11 月批准成立, 并于 2021 年在天津召开全国太赫兹生物物理年会. 基于本次大会, 在国防科技创新研究院常超教授的提议下, 我们邀请了国内若干位活跃于太赫兹生物物理研究前沿的中青年学者撰文, 对近年来该领域部分热点进行总结回顾. 其中既包括对太赫兹生物学效应、太赫兹生物化学传感检测、太赫兹无线通信等的综述, 也包括太赫兹近场显微镜技术、分子动力学模拟、水合物太赫兹调控、太赫兹辐射源等方面的研究论文. 受水平及时间所限, 本专题所反映的太赫兹生物物理研究现状难免挂一漏万, 不当之处恳请各位同仁批评指正. 希望本专题能对国内太赫兹生物物理研究的学术交流做一点贡献.

(客座编辑: 施卫 西安理工大学; 宫玉彬 电子科技大学; 吴晓君 北京航空航天大学)

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Preface to the special topic: Terahertz biophysics

DOI: [10.7498/aps.70.240101](https://doi.org/10.7498/aps.70.240101)



6G技术发展愿景与太赫兹通信

冯伟 韦舒婷 曹俊诚

6G technology development vision and terahertz communication

Feng Wei Wei Shu-Ting Cao Jun-Cheng

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 244303 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211729

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211729>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

6G 技术发展愿景与太赫兹通信*

冯伟¹⁾ 韦舒婷¹⁾ 曹俊诚^{2)†}

1) (江苏大学物理与电子工程学院, 镇江 212013)

2) (中国科学院上海微系统与信息技术研究所, 中国科学院太赫兹固态技术重点实验室, 上海 200050)

(2021 年 9 月 16 日收到; 2021 年 10 月 15 日收到修改稿)

6G 无线网络预计在未来提供全球覆盖、高频谱效率、低成本、高安全性、更高智能水平的服务, 为人类社会打造一个无处不在的智能移动网络. 太赫兹无线通信具有高数据传输速率、低延时和抗干扰等特点, 有望在 6G 技术中得到广泛的应用. 本文主要介绍了 6G 技术的规划愿景、发展现状及其关键技术, 分析了太赫兹器件、信道、通信系统以及 6G 技术可能的发展趋势.

关键词: 6G 技术, 太赫兹量子级联激光器, 单行载流子光电探测器, 太赫兹通信

PACS: 43.72.+q, 42.79.Sz, 95.85.Fm, 85.60.Jb

DOI: 10.7498/aps.70.20211729

1 引言

在 1G 到 5G 移动通信的发展过程中, 1G 定义了语音, 2G 实现了移动通信的语音业务以及一些数字消息业务, 3G 定义了移动互联网, 但在 4G 中才得到了移动互联网的最佳解决方案. 如今 5G 无线网络开启了移动通信的新篇章, 推动智能家居、远程医疗、智能物联和虚拟现实等应用的发展. 5G 技术具有低功耗、低延时和高速率等优点. 随着智能终端的快速发展, 无线数据流量急剧增加, 预计到 2030 年及以后 5G 将不能完全满足未来无线数据流量快速增长的需求. 对于 5G 所遗留的问题, 研究人员迫切希望通过 6G 技术来解决, 同时将人类社会重塑成一个无处不在的智能移动社会, 因此 6G 技术正成为各国科技竞争的焦点^[1–3]. 与 5G 相比, 6G 被赋予了更多的性能(表 1). 6G 技术在 5G 技术基础上进一步深入探索, 强调“随时随地随心的智慧网络”的理念, 并且要利用“空-天-陆-海”全融合技术实现全覆盖, 增强网络安全性能, 同时增强 5G 的应用场景, 扩充相关的前瞻性应用.

预计 6G 无线通信技术在未来能提供更高的峰值数据速率、更高的用户体验数据速率、更低的延时性、高移动速率、高频谱效率、高网络能源效率、高连接密度, 具有全球覆盖范围、高安全性、低成本效率等优点.

表 1 5G 与 6G 的性能对比^[4,5]Table 1. Performance comparison between 5G and 6G^[4,5].

性能	5G	6G
峰值数据速率	20 Gbit/s	1—10 Tbit/s
用户体验数据速率	0.1 Gbit/s	1 Gbit/s
时延	>1 ms	<0.3 ms
移动速度	<500 km/h	1000 km/h
全球覆盖率	大约 70%	>99.9%
移动速度	500 km/h	>800 km/h
区域流量密度	0.01 Gbit/(s·m ²)	1 Gbit/(s·m ²)
网络能源效率	比 4G 高 10—100 倍	比 5G 高 10—100 倍
频谱效率	比 4G 高 3—5 倍	比 5G 高 3—5 倍

为实现 6G 无线通信技术, 世界各国提出了各种技术方案, 关键技术主要包括太赫兹 (THz) 技术、新型波束技术、多址接入技术、信道编码技术、大规模多输入多输出 (MIMO) 技术及频谱管理等.

* 国家自然科学基金 (批准号: 61927813) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: jccao@mail.sim.ac.cn

THz 波 (0.1—10 THz) 作为 6G 技术候选频段之一, 桥接了红外波段和微波波段, 在通信过程中有着很重要的应用前景. 与红外通信相比, THz 波能穿透烟雾和浮尘, 对不同环境适应能力强, 不易受到天气因素的影响, 因此 THz 通信更容易对光束进行跟踪和校准. THz 波还能穿透像木料、陶瓷、塑料、脂肪等非金属和非极性器件, 因此 THz 通信不易受阻挡物干扰而中断, 适应情境更广. 与 X 射线相比, THz 波的能量较小, 对人体不易造成伤害, 故其安全性能更高. 与毫米波段相比, THz 的方向性能比较好, 未经授权的用户很难从较窄的 THz 波束中进行窃听, 这保证了消息的机密性. 另外, THz 通信还可以很好地利用扩频、跳频技术来对抗干扰攻击, 提升攻击者窃取信息的难度. THz 地面通信多适用于局域通信, 具有高数据率和低延迟的特点, 可应用于近距离场景的高效信息传输. THz 通信可以实现几百 Gbit/s 到几十个 Tbit/s 的高数据传输速率, 可满足人们对数据流量指数级增长的需求. 采用 100 Gbit/s 的无线连接, 一秒钟内就能下载大约 25 GB 的蓝光电影^[6]. 而 THz 远距离空间通信在未来发展中非常重要, 各国都在发展空-天融合信息网络, 如卫星集群网络、卫星间骨干网络和星对地网络.

2 6G 技术的发展现状

2018 年 9 月美国联邦通信委员会 (FCC) 公开发表 6G 技术展望, 其中提及实现 6G 技术需要利用 THz 频段. 2020 年 9 月, 美国国防部宣布资助由 30 多所美国大学联合成立的“太赫兹与感知融合技术研究中心”研发 6G, 同时美国太空探索技术公司 (SpaceX) 推出“星链”计划 (图 1), 旨在用卫星作为基站, 建立全球覆盖的卫星互联网, 预计设想实现 50 ms 以内的低时延^[7]. 美国希望通过 THz 技术加卫星链接来实现 6G 技术愿景.

2019 年, 英国电信集团首席网络架构师在行业论坛中表示“5G+卫星网络 (通信、遥测、导航)=6G”, 并希望在 2025 年实现 6G 商用, 其中包括“纳米天线”的广泛部署, “无线光纤”技术实现超快宽带等.

2020 年 4 月 8 日日本总务省发布目标: 到 2025 年, 完成 6G 主要技术的研发; 到 2027 年, 开始 6G 技术试验; 到 2030 年, 正式启用 6G 技术. 随着

大数据时代的到来, 生成的数据量持续增加, 信息设备耗电量惊人, 日本在着眼于 6G 的同时还提出高节能的理念. 日本电报电话公司 (NTT) 和索尼、英特尔在 6G 网络研发上进行合作研发光驱动半导体芯片, 如果研发成功并投入商用, 那么充电一次可待机一年的智能手机也将进入人们的视野.

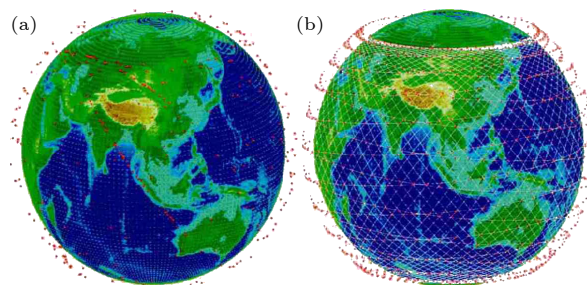


图 1 (a) 420 颗卫星的空间分布; (b) 第一阶段实现了 1584 颗卫星星座, SpaceX 的“星链”计划在全球范围内实现低成本互联网连接服务^[7]

Fig. 1. (a) Spatial segment distribution of 420 satellites; (b) 1584 satellite constellations have been achieved in the first step, SpaceX's "Starlink" plans to realize low-cost Internet connectivity services worldwide^[7].

2019 年 1 月韩国 LG 电子公司联合韩国先进技术研究所 (KAIST) 组建 6G 研究中心, 同年 6 月文在寅在出访欧洲各国时提出与各国首脑商讨 6G 领域的相关合作, 并与芬兰总统签订联合开发 6G 的协议. 2020 年 7 月 14 日韩国三星电子发布《下一代超连接体验》6G 白皮书, 内容包含了三星技术研发、社会趋势、新服务需求、候选技术及预期的标准化时间表. 白皮书阐述了三星的 6G 时代是要将下一代超连接体验带入生活的每一个角落, 并提到 3 项关键的 6G 服务: 沉浸式扩展现实 (XR)、全息图和数字孪生 (图 2). 据三星电子预计, 将在 2028 年实现 6G 早期商业化, 在 2030 年左右实现大规模商业化.

中国在 5G 技术中处于第一梯队, 我国很早已开始布局 6G 研究. 2018 年, 中国通信标准化协会就提出了有关 6G 的愿景和要求, 并启动研究 6G 的关键技术. 2019 年 11 月 3 日, 科技部会同发改委、教育部、工业和信息化部、中科院、自然科学基金委在北京组织召开了 6G 技术研发工作启动会, 会议宣布成立国家 6G 技术研发工作推进组和总体专家组. 2019 年, 中国华为公司在加拿大渥太华成立了 6G 研发实验室, 开始研发 6G 技术, 并与 5G 技术齐头并进. 中兴高级副总裁王翔在 2020 年

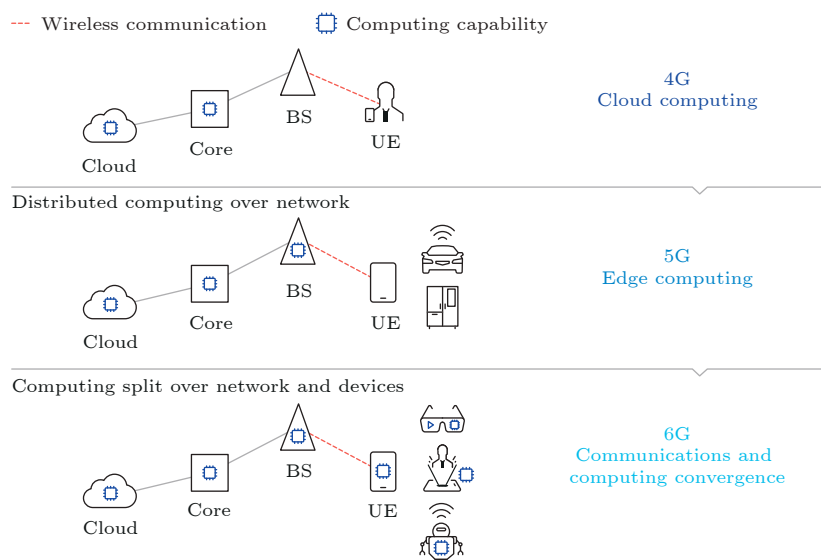


图 2 4G 到 6G 通信和计算融合的体系结构的演化过程 (转自三星 6G 白皮书 6G -The Next Hyper Connected Experience for All)

Fig. 2. Architectural evolution for convergence of communications and computing from 4G to 6G (from 6G-The Next Hyper Connected Experience for All).

9月5日公开表示,中兴科研团队已开始向6G网络的方向进行研发,并攻关6G方面的关键技术.同时中国一些高校也展开了6G研究,其中清华大学和中国移动在2020年5月30日表示将会共同开展面向6G的未来移动通信网络、下一代互联网和移动互联网、工业互联网、人工智能等重点领域的研究.在2020年11月25日举办的世界5G大会上,清华大学崔保国教授表示,6G试验由清华大学牛志升教授主导并于2020年年底开展.

3 6G 技术愿景

3.1 全覆盖:“空-天-陆-海”全融合技术

由表1可知5G的服务区域覆盖范围有限,仅5G地面通信网络无法实现随时随地、无处不在的高质量和高可靠服务,而6G技术要实现的“空-天-陆-海”全融合技术是将卫星通信网络、地面通信网络、海洋通信网络等各种网络技术进行联合,可为偏远地区、无人区、基站毁坏等地区的通信提供便利.无人机(UAV)作为新一代空中通信平台,具有灵活性好、移动性高等特性,是联结地面和卫星之间的中继结构,可以在低空方便卫星访问.基于时分多址接入(TDMA)的两级中继结构,用户可通过随机访问方案向无人机传输数据,无人机通过协调或非协调访问方案转发数据给卫星[8].同时,无人机可以提供大量的数据集,并及时提供灾害预

警,帮助加快救援和恢复工作,但是目前无人机在民用中还面临着像充电、避碰和群集、网络和安全等方面的问题[9].

海洋占地球面积的70%,因此海洋通信网络技术是实现“空-天-陆-海”全融合技术的重要一环.海上机器式通信(MTC)网络主要负责促进船舶之间或船舶与海岸之间的通信,以此来实现各种类型的海洋物联网服务,如海事安全信息服务,该项服务可为船舶提供航行预警、气象预报、水文状况等信息.除此之外,像集装箱跟踪服务还可对货船上的特定集装箱进行地理定位、远程监控[10].但目前,5G并没有重视MTC网络,因此像海上服务的连通性、海上环境、服务需求和无线电频谱等方面仍然面临着许多问题.这些问题需要通过构建MTC系统框架(图3),采用适应不同海上服务和设备要求的无线电/空中接口以及国际认可的无线电频谱等方法来解决,以保障海事相关业务的现代化,同时传递更多的海事信息,尤其在恶劣的海洋环境下,仍可及时做出决策,并有效缓解海上活动和作业偏远的通信问题,使航程更安全更高效[11].

3.2 网络安全

从1G到5G数据传输速率越来越快,但是由于底层网络的复杂性以及身份管理的缺陷,通信网络安全一直以来都是需要重点攻克的问题.1G网络具有模拟通信的性质,信息易受到非法拦截和克

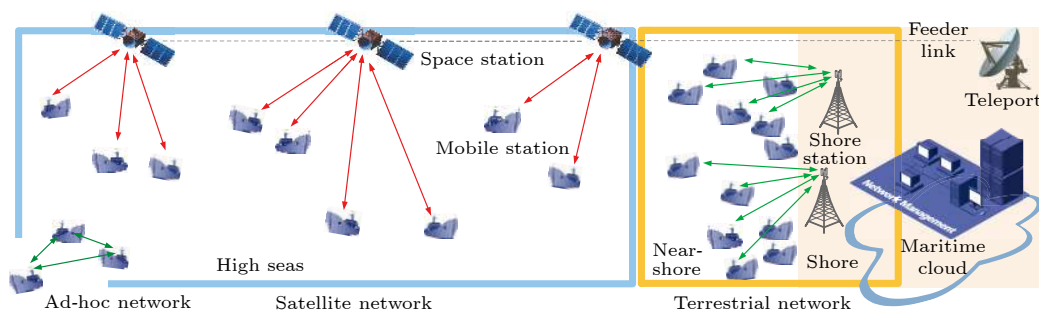


图 3 太空-地球一体化的海上 MTC 系统由卫星-地面综合的网络设施和自组织网络组合而成^[11]

Fig. 3. Space-earth integrated maritime MTC system consisting of a satellite-terrestrial integrated network infrastructure and self-organized networks^[11].

隆, 很难提供有效的安全服务. 2G 网络普遍存在虚假资讯传播和有害广播资讯营销. 基于 IP 通信的 3G 网络将互联网安全漏洞转移到移动网络上. 4G 移动网络中, 更多的新设备和新业务依赖于 IP 通信, 网络安全的复杂程度和危险系数进一步扩大. 到了 5G 移动网络时代, 大量物联网设备的合并和新服务的涌入将进一步加剧安全问题^[12]. 网络安全需要各种技术和管理措施的支撑, 使网络系统正常运行, 从而确保网络数据的可用性、完整性和保密性. 随着新的通信技术的开发, 6G 网络潜在的安全和隐私依然是一个值得深思的问题, 比如可利用基于物理层的方法 (PLS) 提供无线信号的安全传输, 但为了满足 6G 的要求, 仍需要更高效的 PLS 技术. 区块链由散列指针彼此连接, 用于记录和存储公共共享数据库, 可实现资源整合和共享. 研究表明, 安全隐私区块链 (SPB) 框架具有更强的匿名性, 在一定程度上提供了隐私保护, 减轻了计算、能量、带宽资源的消耗, 并且它还可可在没有调解器的情况下, 仍在网络实体间建立多种信任关系, 因此可能会在 6G 网络中崭露头角^[13].

3.3 全应用

6G 的应用场景相对于 5G 来说, 将拓宽很多. 除了增强 5G 原有的应用场景: 增强移动宽带 (eMBB)、海量机器类型通信 (mMTC)、超可靠低延时通信 (uRLLC), 还支持一些前瞻性的场景, 如以人为本的服务、远距离与高机动通信、通信计算控制定位和传感融合、分布式人口融合应用、遥控全息无人系统等. 6G 还可以与多种新技术如云计算、边缘计算、人工智能、区块链等新技术相结合, 从而通过 6G 实现随时随地随心的智能移动社会, 打造一切智能和群体智能的世界.

借助大数据平台, 基于下行链路和上行链路的测量, 移动网络能够全局优化资源分配和网络操作, 大数据分析有助于获取应用程序数据和用户数据^[14]. 开发大数据可极大促进系统智能化, 且以高效经济的模式运行. 但是由于需要整合新的元素和技术, 无线网络管理规模的复杂性也不断扩大, 这导致网络产生的数据量庞大而复杂. 人工智能 (AI) 是管理大量数据的解决方案之一. AI 可以通过学习关键网络参数来增强蜂窝网络对刺激的响应, 比如 AI 能及时地感知网络流量、资源利用率、用户需求和可能存在的威胁, 并智能协调用户设备 (UE)、基站 (BS) 和网络实体^[15], 还可以从原始数据中提取有价值的信息, 提出有洞察力的建议和预测, 熟练地控制和优化无线网络. 如图 4 所示, 全息波束形成与数据分析、机器学习 (ML) 等技术结合能被应用到多种场景中, 可动态化地改变信息传递的方式, 实现动态设备的接入, 提供定向服务等. 以上也说明 AI 与 ML 更适合于下一代的 6G 通信系统^[16].

4 6G 关键技术

4.1 新型波束技术

大频带在 5G 和 6G 的发展中具有广阔的应用前景, 但功率放大器 (PA) 的非线性特性限制了系统的设计. 在未来的 5G 和 6G 的演进过程中, 需要引进新的波束设计, 尤其是在高阶调制不适用的情况下, 非正交波形 (NOW) 可改善离散傅里叶变换扩频正交频分复用 (DFT-s-OFDM) 的频谱效率^[17]. 在传统移动通信系统中, 高速移动具有局限性, 因此在 6G 网络中提高移动性场景下的传输速率是十分必要的, 正交时频空间 (OTFS) 调制技术

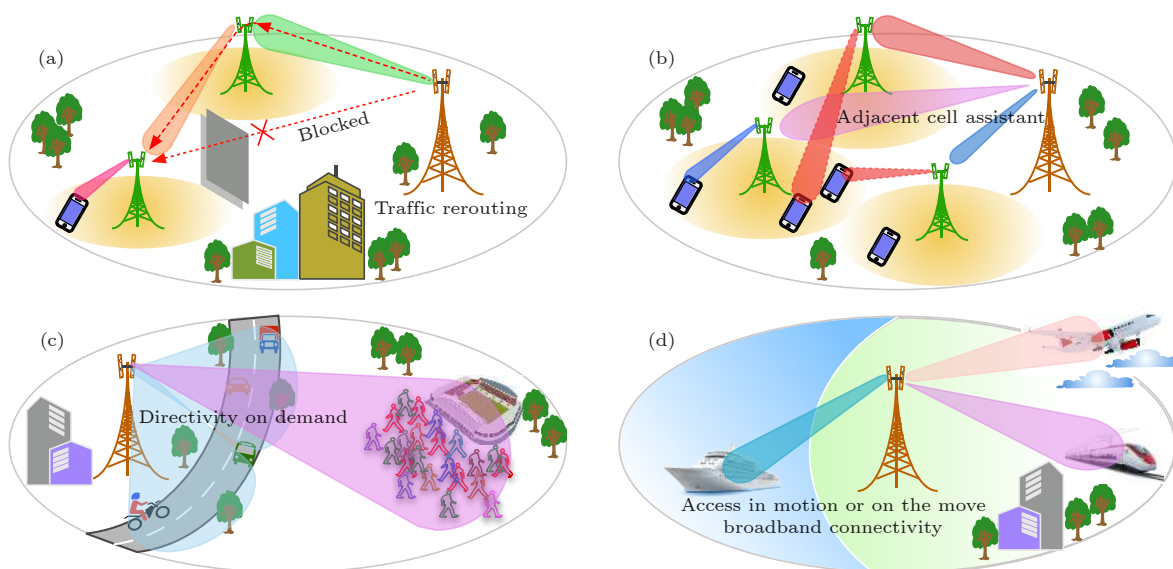


图 4 数据分析、ML 和 AI 技术可用于模拟、数字和混合波束形成, 图中是利用全息波束形成可获得的用例场景^[16]

Fig. 4. Data analytics and ML, and AI techniques can be used for simulation, digital, and hybrid beamforming, holographic beamforming has been taken as action scenario in this figure^[16].

是一种综合了码分多址 (CDMA) 和正交频分复用 (OFDM) 性能的新型调制方案. 研究发现该调制技术在高多普勒信道、大天线阵列或在高频率的信道中, 每个传输符号都能获得接近恒定的信道增益, 且在延迟-多普勒信道范围内, OTFS 显示出明显低于 OFDM 的错误率^[18].

4.2 多址接入技术

6G 物联网 (IoT) 需要足够的频谱资源, 为海量物联网终端提供频谱接入. 然而, 传统的正交多路访问 (OMA) 限制了有限频谱资源的充分利用. 在后 5G 和 6G 的营运中, 采用大相控阵波束将毫米波 (mm Wave) 与非正交多址接入 (NOMA) 相结合^[19]. NOMA 通常可以在上行链路和下行链路上同时为多个用户提供服务, 大大提高了频谱利用率, 同时 NOMA 还能够提供最优的吞吐量, 可支持蜂窝网络中海量物联网设备的运行^[20].

4.3 信道编码

5G 采用了极性码作为控制信道编码的方式, 在未来的 6G 系统中, 极化编码传输的技术仍可能凭借其高可靠性、高频谱效率等优势而拥有广阔的应用前景^[21]. 极性码的代码构造涉及特定的信道特性, 直接影响到译码算法的性能和复杂性^[4], 例如极性码在衰落信道中性能较差, 而通过使用动态冻结符号获得的代码可提供 0.8 dB 的增益^[22]. 在

5G 移动通信标准中, 数据通道目前采用分组码-低密度奇偶校验码 (BC-LDPC), 但这种方案译码收敛速度慢, 译码复杂度高, 译码延迟长, 编码长度短, 码率低, 在未来的 6G 通信场景中可能并不适用. 而卷积码 LDPC (CC-LDPC) 在这些方面则具有明显优势, 在未来 6G 移动通信中适应度高^[23].

4.4 大规模 MIMO 技术

大规模 MIMO 技术是发展未来宽带网络的推动力, 该网络将具有节能、高安全性、低延时、高效利用频谱能量的特点. 且随着发射端和接收端天线数目的增加和信噪比的增加, MIMO 系统在通信中的容量可显著提高^[24]. 同时由于大规模 MIMO 中使用了空间多路复用技术, 可将系统容量提高 10 倍以上. 研究表明在 THz 频段下, 由于石墨烯的等离子体纳米天线阵列技术的发展, 仅占用 1 mm² 的阵列就能实现 1 THz 的 1024 × 1024 超大规模的 MIMO 系统^[25]. 目前, 在通信系统更迭的大背景下, 无蜂窝大规模 MIMO 系统在吞吐量方面, 显著优于小蜂窝系统, 无蜂窝的大规模 MIMO 的每个用户 95% 的可能吞吐量几乎是小蜂窝系统的 20 倍^[26]. 2019 年, 相关团队发现在 128 × 128 配置的无蜂窝大规模 MIMO 下, 当激活 12 个远程天线单元 (RAUs) 和 12 个用户时, 系统总吞吐量可达到 10.185 Gbit/s. 当进一步增加 RAUs 和用户的布局密度时, 系统的整体频谱效率可以更高^[27].

4.5 频谱应用

5G 旨在为任何类型的设备和应用程序提供无处不在的连接. 为满足高吞吐量的需求, 5G 无线通信除利用 6 GHz 以下的频段外还需使用更高的频带如毫米波频段. 在 2018—2020 年, 美国 FCC 先后完成 28, 24, 37, 39, 47 GHz 频段的频谱拍卖, 向市场投放了总带宽近 5 GHz 的 5G 频谱^[28]. 5G 技术的发展过程中均采用相控阵波束和大规模 MIMO 技术来提高通信容量和补偿严重的路径损耗, 但存在制造成本高、功耗高等问题^[29].

为了进一步扩大通信容量和提高数据传输速率, 6G 将扩大用于移动通信的频率范围. 在 2019 年 3 月, FCC 决定开放 95 GHz—3 THz 的频段作为 6G 试验频段, 目前研究人员实现的近百 Gbit/s 传输速率的太赫兹通信系统多集中于 300—500 GHz 的频段范围内.

另外, 可见光通信是一种频段范围在 400—800 THz 的高速通信技术, 该频谱无须授权, 运营商和设备商可自由应用. 可见光通信是以实现机机交互为目的, 可为天空卫星通信、地面车间通信及水下潜艇通信提供便利, 并具有绿色、节能的特点, 也是未来实现 6G 技术的关键频谱资源之一^[30]. 2019 年研究人员通过 1.6 m 的无线链路实现了 15.73 Gb/s 的数据传输速率^[31].

4.6 频谱管理

5G 时代, 监管机构引入了多种频谱管理方法, 允许部署新的蜂窝网络. 而对于即将到来的 6G, 频谱频带种类多样且传播特性不同, 因此频谱管理方法也越来越多样化. 6G 既要追求新频段但同时也要保护现有频谱用户, 6G 共享频谱的需求比以

往任何时候都要高. 通过将 6G 与传感和通信相融合, 通过人工智能启发的算法在频谱访问决策方面的进步, 将能让 6G 网络感知无线电环境并实时适应更动态的操作^[32]. 图 5 是由智能频谱感知模块、大数据分析模块和 AI 智能管控模块组合而成的智能频谱管理系统架构图^[33].

5 6G 技术趋势与太赫兹通信

5.1 6G 技术趋势

6G 无线通信技术希望获得比 5G 高 10—100 倍的数据传输速率, 其中提高无线传输数据速率的关键途径有两种: 一种是通过提高频谱效率, 另一种是利用较大的频率带宽或频谱资源. THz 频段因其具有丰富带宽资源、较强的感知能力及拥有 Tbit/s 数据传输率的优点受到国内外学者的重视. 研究人员投入大量的精力来开发高性能、低成本的设备和包装技术, 使 THz 频段在商业上, 尤其在 6G 中被利用. 对于即将到来的 6G 无线网络, THz 波段通信将缓解目前无线系统的频谱短缺和容量限制, 并使传统网络领域和新型纳米级通信范式的新应用成为可能, 并有望支持 6G 中各种前瞻性应用, 实现局域到广域的转变. 根据 Shannon 的理想通信定律可知:

$$C = B \log_2 (1 + S/N), \quad (1)$$

式中, C 是信道数据的传输容量, B 是带宽, S/N 是信噪比. 当信噪比在合理的情况下, 如果需要通过 1 Tb/s 的数据传输速率, 带宽最小要为 0.2 THz^[34]. Shannon 的理想通信定律说明实现 6G 技术需要用到 THz 通信, 而 THz 通信技术兼具了微波和光通信的优点, 可以满足移动异构网络系统实时流量需求.

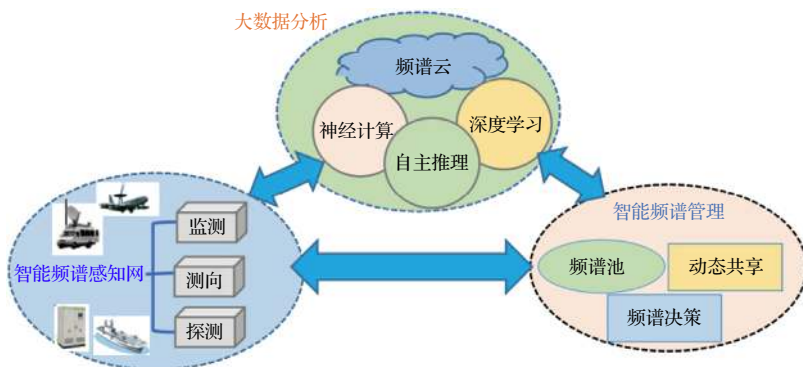


图 5 智能频谱管理体系架构^[33]

Fig. 5. Management system architecture of intelligent frequency spectrum^[33].

5.2 太赫兹信道研究

THz 波段同毫米波段相比表现出更严重的路径损耗、大气吸收和漫散射,如今大多数 THz 信道测量都在 100—300 GHz 波段附近,而 300 GHz 以上的信道特性仍需在未来进行广泛探测.目前研究人员对 THz 信道测量场景多集中在室内,对于室外的信道测量比较少.2020 年加州大学使用频域信道发声器和额定增益为 21 dBi、波束宽度为 13° 的喇叭天线,对 140—220 GHz 视距 (LOS) 室内办公场景的信道进行测量,并用 0.5 m 到 5.5 m 之间的 11 个测量点来表征这些 LOS 通道^[35].图 6 显示了在不同频带中路径损耗与距离的关系,可知路径损耗随距离增加而增加^[35].除了 LOS 传输,室内场景还必然会涉及非视距 (NLOS) 场景下的数据传输问题.2019 年,芬兰卢奥大学利用高增益天线研究了 300 GHz 频段的 LOS 和 NLOS 多径传输下的路径损耗,并发现如果 LOS 路径为主通信信道, NLOS 路径与 LOS 路径相比非常弱,可被忽略^[36].如果 NLOS 路径是主通信信道,当材料折射

率在 1.5—2.9 之间随机变化时,那么平均 NLOS 路径比先前测得的 LOS 路径多了 15 dB 的反射损失^[36].这说明 NLOS 路径损耗指数主要取决于材料对主通信信道的反射损耗.四川大学早在 2014 年就通过改变入射角测量了不同装修材料在 340 GHz 下的反射特性,发现瓷砖、中/高密度纤维板等材料,反射能量主要集中在镜面方向,非镜面方向的反射能量与镜面方向相比至少有 40 dB 的衰减,且无论入射角为多大,在非镜面反射方向都会出现大幅度衰减^[37].为了解决室内通信信道衰减的问题,电子科技大学陈智课题组^[38]对智能反射表面 (IRS) 投入了大量的研究,并在 2020 年提出了一种适用于 6G 室内应用场景的智能反射表面辅助 THz MIMO 通信系统 (图 7), IRS 方案可提高终端设备通信速率和覆盖能力,用以解决室内 THz 通信系统中 THz 波覆盖能力差、路径损耗大的问题.此外,研究人员发现随 IRS 元件个数的增加,采用深度神经网络 (DNN) 算法要比穷举搜索法和局部搜索法的复杂度低 3 到 6 个数量级,这也表明 DNN 能降低计算复杂度并用于变化的信道条件中^[38].

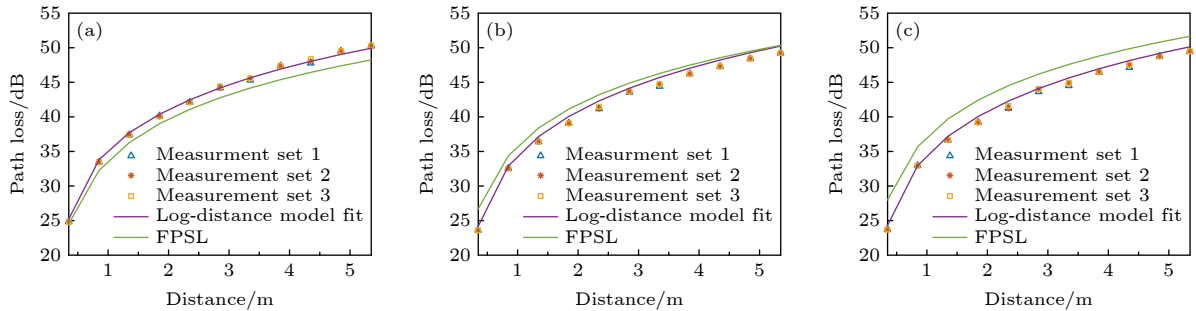


图 6 各种频带的测量和路径损耗模型^[35] (a) 140—150 GHz 频带; (b) 180—190 GHz 频带; (c) 210—215 GHz 频带

Fig. 6. Measurement and path loss models for various frequency bands^[35]: (a) 140–150 GHz band; (b) 180–190 GHz band; (c) 210–215 GHz band.

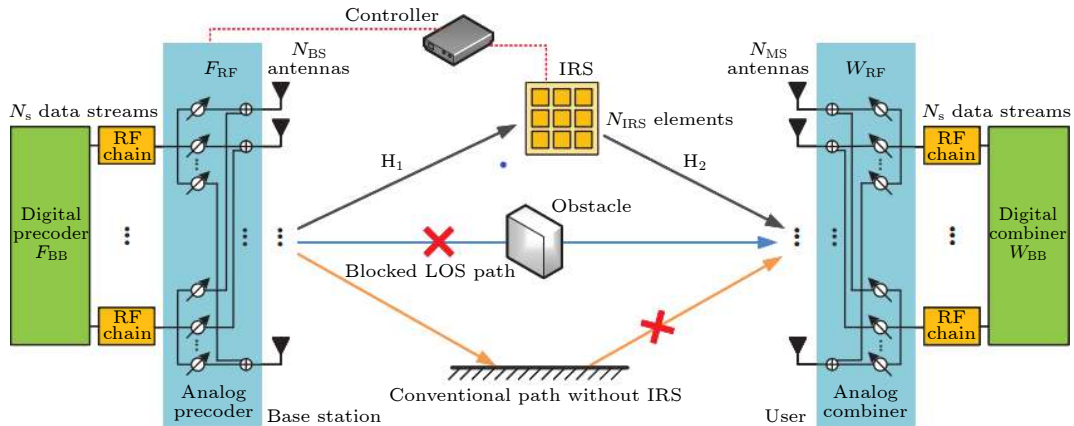


图 7 IRS 辅助的 THz MIMO 通信系统^[38]

Fig. 7. IRS-assisted THz MIMO communication system^[38].

总的来说对于开放环境的室外测量, LOS 路径更占优势. 但在 2018 年, 布朗大学利用 ASK (幅移控键) 调制且数据传输速率为 1 Gbit/s 的载波对开放环境下的 THz 室外信道进行测量, 发现 NLOS 路径仍会干扰 LOS 链路导致误码率 (BER) 性能变差, 他们将该装置分别放在草坪上和水泥地面上, 其误码率与距离的关系如图 8 所示. 当地面是固体混凝土表面时, NLOS 路径干扰对 BER 影响更大, 而由于草表面对 THz 波的吸收要高些, 所以对 BER 的影响较小, 这就导致了 LOS 路径受到与地面反射相关的镜面 NLOS 路径的干扰, 而这种干扰信号对地面特性比较敏感^[39].

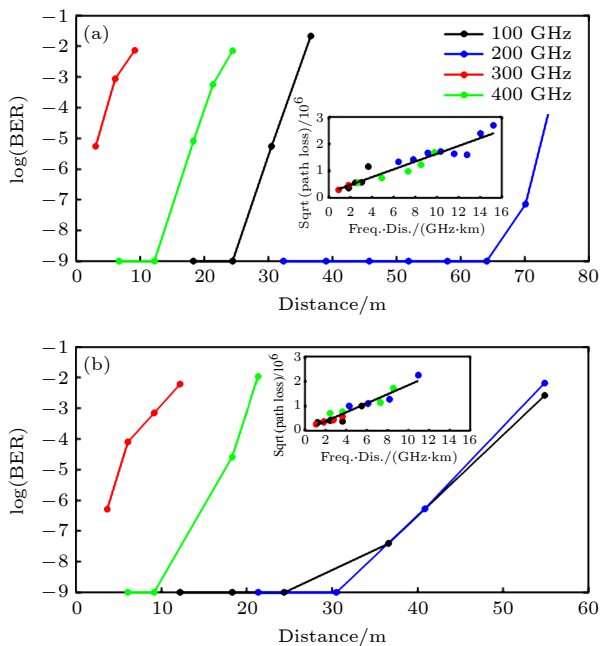


图 8 (a) 草坪和 (b) 人行道上的链路距离与误码率性能的关系, 100 (黑色)、200 (蓝色)、300 (红色) 和 400 (绿色) GHz 载波频率. 插图: 平方根与距离和频率的乘积呈线性关系^[39]

Fig. 8. The BER performance relevant to link distance on (a) lawn and (b) sidewalk, for 100 (black), 200 (blue), 300 (red), and 400 (green) GHz carrier frequencies. Inset: square root of path loss scales linearly with the product of the distance and the frequency^[39].

5.3 太赫兹通信技术与发展

THz 波段由于数据传输速率高, 能适应指数增长的无线数据流量需求, 因此被认为是未来 6G 技术的重要频段之一. THz 通信系统大致可以分为基于全电子学技术的 THz 通信系统和基于光子学技术的 THz 通信系统.

基于全电子学技术的 THz 通信系统因其小型

化和易集成的特点在近几年来备受关注. 日本国家信息通信研究所 (NICT) 与 NTT 于 2016 年利用磷化铟-微波单片集成电路 (InP-MMIC) 全电子收发机, 研制了用于 KIOSK 即时数据下载应用的无线通信系统, 其收发机两端分别用 30 dBi 和 15 dBi 喇叭天线传输信息, 实现了在 300 GHz 频段内 20 Gbps 的无线 ASK 数据传输, BER 随通信链路的距离变化如图 9(a) 所示^[40]. 与此同时, 日本的广岛大学致力于在 300 GHz 左右的频段上通过使用 CMOS 技术来实现 THz 通信. 2017 年 Takano 等^[41] 利用 40 nm CMOS 技术和 32 QAM 的调制格式, 实现了最高单通道数据速率为 105 Gbit/s 的发射机 (Tx) (图 9(b)), 并将它集成在 2.76 mm × 1.88 mm 的硅片上. 同年他们使用非线性器件 MOS FET, 同样采用 40 nm CMOS 的制作工艺实现了由下变频混频器和本振 (LO) 6 倍频链组成的接收机 (Rx), 该接收机可传输无线传输速率为 32 Gbit/s 的 16 QAM (正交振幅调制) 调制信号且其 3 dB 带宽为 26.5 GHz^[42]. 2013 年, 德国弗劳恩霍夫应

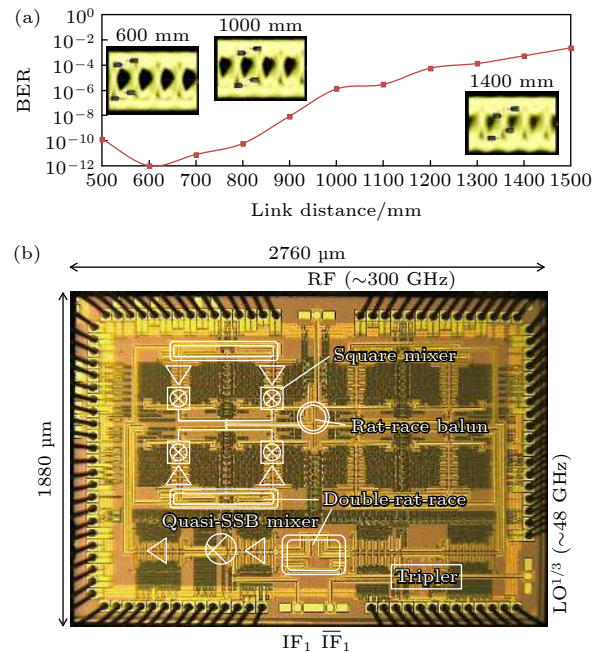


图 9 (a) 测量的 BER 性能与各种链路距离的关系及眼图, 由于信噪比的限制, 在 60 cm 处记录了最小误码率, 然后逐渐增加^[40]; (b) 广岛大学研发的最高单通道数据速率为 105 Gbit/s 的 Tx 的显微图像^[41]

Fig. 9. (a) Measurements of bit error rate performance for various link distance and eye-diagrams, and the minimum BER was recorded at 60 cm then increased gradually, due to the SNR limitation^[40]; (b) microimages of Tx with the highest single-channel 105 Gbit/s data rate developed by Hiroshima University^[41].

用固体物理研究所研制了工作频段在 600 GHz 以上的 THz 单片集成电路 (TMIC), 该芯片采用了 35 nm $\text{In}_{0.80}\text{Ga}_{0.20}\text{As}/\text{In}_{0.52}\text{Al}_{0.48}\text{As}$ 高电子迁移率晶体管 (HEMT) 制作工艺, 并且测量出 w 波段 (75—110 GHz) 经 6 倍频器后, 可以实现在 580—625 GHz 频段内 -16 dBm 的平均输出功率^[43]. 基于此项芯片制作技术, 2015 年德国斯图加特大学在发射和接收射频前端使用完整的 MMIC 芯片集进行数据传输实验, 发现在 300 GHz 的载波频率上可传输高达 64 Gbit/s 的 QSPK (正交相移键) 数据速率^[44]. 在国内, 电子科技大学在 2016 年提出了基于肖特基二极管收发器的无线通信系统, 在 220 GHz 频段上实现了数据传输速率为 3.52 Gbit/s, 传输距离为 200 m 的实时户外传输^[45]. 2020 年该团队又基于 220 GHz 固态收发器的双载波无线通信系统 (图 10) 实现了 20 m 实时无线传输, 数据速率达到 12.8 Gbit/s^[46]. 该系统的基带数据处理平台是通过模拟数字转换器 (ADC) 和数字模拟转换器 (DAC) 将数据进行转换, 然后经射频 (RF) 通道传输. 为了达到高速数据处理的目的, 在帧同步算法后将数据分别划分为 8 个通道, 以此减轻数据处理的压力, 且 Tx 和 Rx 上使用 50 dBi 卡塞格伦天线, 该天线具有高增益和窄波束的特点, 可以实现波束对准. 最后研究人员通过开关设备可实现多路 8 K 视频并行传输^[46]. 2017 年, 中国工程物理研究院将固态功率放大器和真空电子放大器进行级联, 开发了一种 0.14 THz 无线通信系统, 实

现近瓦级的输出功率, 可在 21 km 距离以 5 Gbit/s 的数据速率实时传输数据. 这证明了 0.14 THz 波段对重霾具有良好的穿透性, 并测量出重霾引起的衰减约 0.1 dB/km^[47].

与全电子通信技术相比, 光子学技术可提供更高的传输容量, 能在未来以 THz 频率工作的无线通信系统中发挥关键作用. 1997 年日本 NTT 公司推出的单行载流子光电探测器 (UTC-PD), 凭借其高输出功率和高带宽的性能作为 THz 无线通信链路的发射机, 而接收机则以肖特基二极管混频器和 MMIC 为主. 2012 年, NTT 公司的 Song 等^[48]利用 UTC-PD 和肖特基二极管混频器收发系统, 在 300 GHz 频段上实现了 24 Gbit/s ASK 信号的无误差传输且传输距离为 50 cm. 2013 年, 大阪大学与 NTT 联合, 在不使用数字信号处理 (DSP) 的情况下利用多电平调制技术实现了数据速率超过 100 Gbit/s 的实时传输, 并对基于光频梳发射机后的光路进行相位稳定, 从而在 100 GHz 的载波频率下实现 10.3 Gbit/s 的无错误传输, 以此说明相位稳定的重要性^[49]. 同年, 德国卡尔斯鲁厄技术研究所将 UTC-PD 作为发射机, MMIC 作为接收机, 通过选择一条光频梳发生器产生的光频并进行 16 QAM 调制后, 与本振 (LO) 光混频, 实现了 100 Gbit/s 的无线数据传输^[50]. 他们还对三条间隔为 12.5 GHz 的光频分别进行了 16 QAM 和 8 QAM 调制, 发现虽然同样也能实现 100 Gbit/s 的无线数据传输, 但是在 20 m 的无线传输距离处, 前者

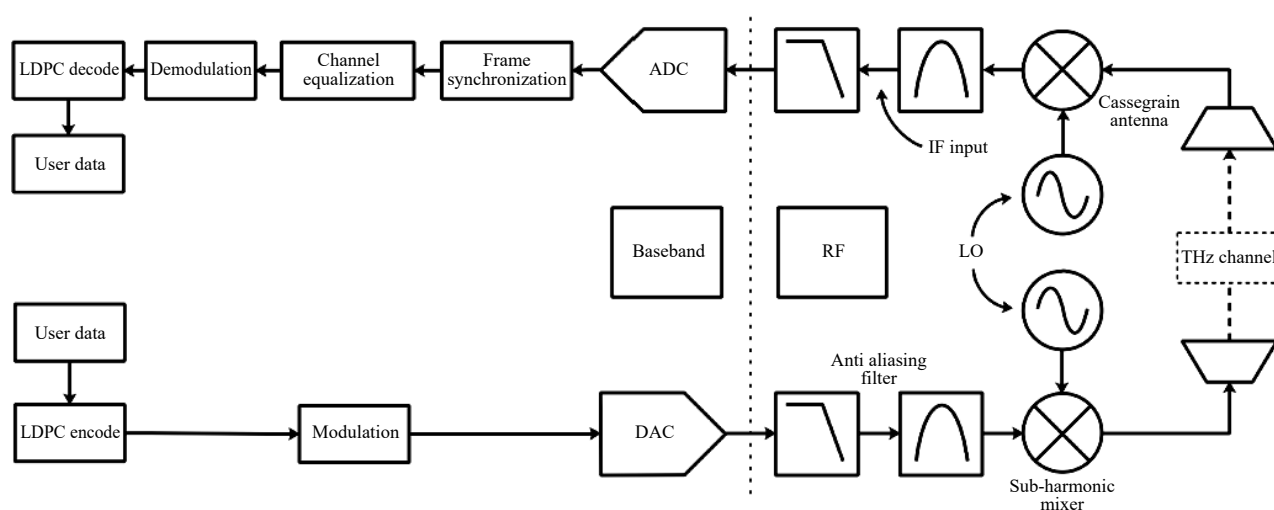


图 10 220 GHz 双载波通信系统的原理图, 该系统由一组固态收发器组成, 具有 2 个信号载波和 2 个基带^[46]

Fig. 10. Schematic of the 220 GHz dual-carrier communication system consisting of a set of solid-state transceivers with two signal carriers and two basebands^[46].

的误码率更低^[50]. 2018年, 大阪大学工程科学研究院研制了由 UTC-PD 和次谐波混频器作为收发机的无线通信系统^[51], 在 670 GHz 频段上实现了超过 10 Gbit/s 的无误差传输. 其中 UTC-PD 采用 WR-1.5 矩形金属波导进行封装, 通过耦合器电路上的微带线, 产生的 THz 波在 400—850 GHz 的宽频率范围内能有效地耦合到空心波导 (图 11(a)). 研究人员测量了直流偏置电压 V_B 为 -0.8 V、光电流 I_{PD} 为 0.6 mA 和 0.9 mA 时, 输出功率与频率的关系 (图 11(b)). 研究发现, 当频率在 500 GHz 时, 输出功率最大, 且当 $I_{PD} = 9$ mA 时, 输出功率几乎高达 13 μ W.

近几年国内光子学技术的研究和发展也颇为丰富. 2016 年浙江大学、天津大学和丹麦技术大学联合在 300—500 GHz 频段内利用频分复用技术调制 8 个间隔为 25 GHz 子信道的 THz 无线链路, 系统将 8 个光频和由同一光频梳产生的单个本振光在 UTC-PD 进行光混频, 得到了高频率稳定、低相位噪声的 THz 载波, 该系统中 8 个通道都由 10 Gbaud Nyquist QPSK 进行数据调制, 传输数据速率高达 160 Gbit/s 且其通信传输距离为 50 cm, 图 12(a) 显示了 50 cm 无线传输后 8 个子信道测量得到的误码率, 所有子信道都获得了低于前向纠错 (FEC) 的误码率性能^[52]. 在此基础上, 他们又提出了一种在 350—475 GHz 频段的多信道 THz 无线通信系统, 该系统采用 6 个载波频分复用, 总容量可达 120 Gbit/s, 无线传输后, 每个信道中的

QPSK 信号的误码率低于硬判决前向纠错 (HD-FEC) 限制阈值 3.8×10^{-3} ^[53]. 虽然基于空间/频分复用技术演示的无线通信系统可以获得大于 100 Gbit/s 的高数据传输速率, 但这也会导致系统的复杂性和能耗增加. 为解决这一问题, 2018 年, 浙江大学与英国皇家理工学院信息通信技术学院等多所大学合作研制了不使用任何空间/频分复用技术的单通道 0.4 THz 光子无线链路, 该系统采用 16 QAM 调制和 DSP 技术, 该技术在发射机端对加载到任意波形发生器 (AWG) 之前的信号进行预处理并对在接收机端执行的信号进行重构和解调的后处理, 实现了 106 Gbit/s 的高吞吐量^[54]. 为了进一步提高频谱效率和增加系统容量, 2020 年他们又提出基于 THz 正交极化双天线方案, 在 320—380 GHz 波段进行了混合 THz 光子无线传输的实验演示^[55], 通过概率整形技术-64QAM-正交频分复用技术 (PS-64QAM-OFDM) 调制格式, 成功地实现了 612.65 Gbit/s (约 2×300 Gbit/s) 的潜在系统总吞吐量, 且其传输距离为 2.8 m, 当光功率在 12—13 dBm 时, 双通道的误码率值都低于 0.03 (图 12(b)). 2018 年德国卡尔斯鲁厄技术研究所 0.3 THz 载波频率上试验了在 110 m 的距离内可传输 100 Gbit/s 的 QPSK 信号^[56], 该系统在接收机处使用 Kramers-Kronig 算法处理肖特基二极管. 当 UTC-PD 输入的总光功率在 11.6 mW 且载波信号功率比 (CSPR) 维持在 13.7 dB 时, 考虑使用指数 KK 算法, 实现了 2.6×10^{-3} 的误码率,

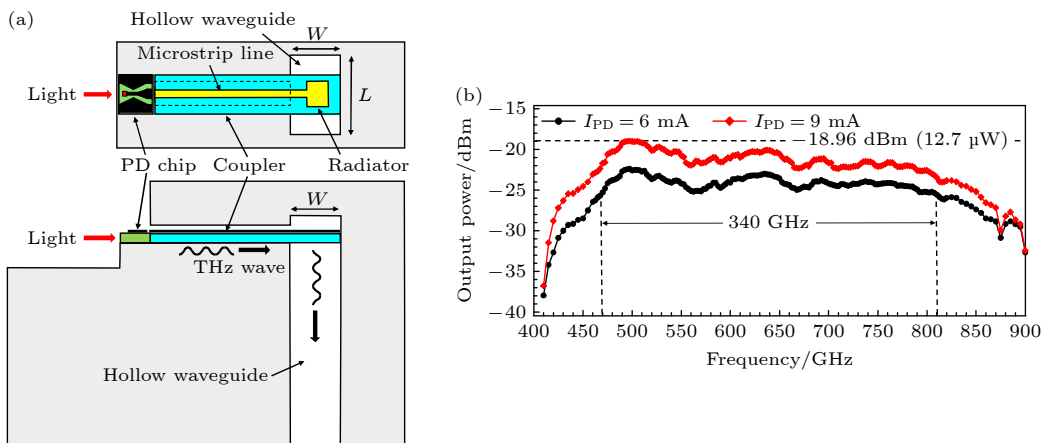


图 11 (a) 矩形波导输出的光电二极管的俯视图和侧视图, 对于 600 GHz 波段波导 (WR-1.5), 内部波导尺寸为 $L = 0.381$ mm, $W = 0.191$ mm; (b) 直流偏置电压 V_B 为 -0.8 V, 光电流 I_{PD} 为 6 mA 和 9 mA 时输出功率与频率关系^[51]

Fig. 11. (a) Top view and side view of a photodiode with a rectangular waveguide output. In a 600-GHz-band waveguide (WR-1.5), interior waveguide sizes are $L = 0.381$ mm, and $W = 0.191$ mm; (b) output power and frequency relationship when V_B is -0.8 V, I_{PD} is 6 mA and 9 mA^[51].

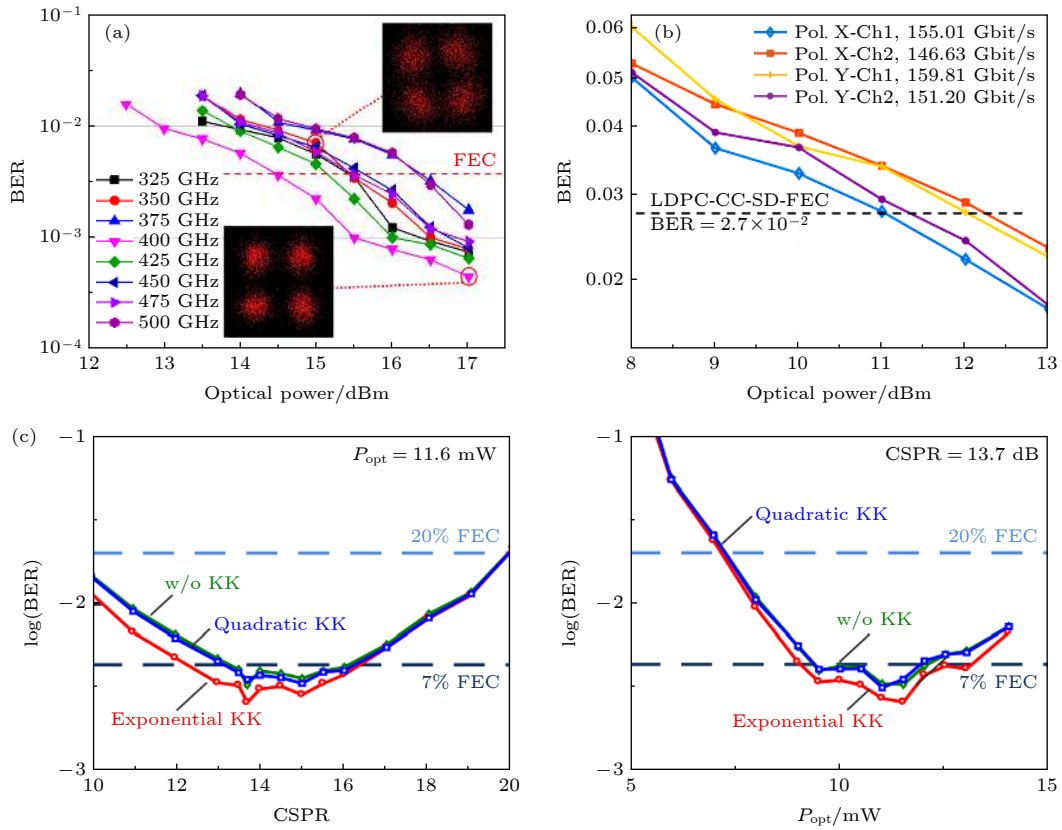


图 12 (a) 300—500 GHz 频段上在 50 cm 的无线传输后对 8 个信道的误码率性能的测量^[52]; (b) 在 2.8 m 无线传输后, 对 X 和 Y 路径中的两路 THz 信号进行了评估, 图中为比特 BER 性能与 UTC-PDS 光功率的函数^[55]; (c) “w/o KK”、“二次 KK”、“指数 KK”的 BER 与 CSRR 及 UTC-PD 输入的光功率的函数曲线^[56]

Fig. 12. (a) Measurements of BER performance after 50 cm wireless transmission for 8 channels in the 300–500 GHz band^[52]; (b) the evaluation of two-way THz signals in the X and Y paths after 2.8 m wireless transmission and a function of bit BER performance with UTC-PDS optical power in this figure^[55]; (c) function curve of BER and the optical power input from CSRR and UTC-PD for “w/o” KK, “quadratic KK” and “exponential KK”^[56].

低于 FEC 的 7%, 与没有使用 KK 处理的传统外差接收 (w/o KK) 相比, 误码率明显降低 (图 12(c)). 2020 年, 浙江大学联合中国工程物理研究院电子工程研究所微太中心研制了基于无线电超纤 (RoF) 的 350 GHz 频段的高速 THz 光子无线通信系统, 该系统采用 OFDM 作为调制格式, 又将 PS 用于 OFDM 信号上, 提高系统效率, 降低比特能耗, 当线路速率达到 119.1 Gbit/s 时, 16 QAM 信号实现了 26.8 m 无线链路传输. 同时研究人员又结合 RoF 链路构建了一个准实现化的 THz 无线传输系统, 通过 10 km 光纤传输和 26.8 m 无线链路实现了线路速率 106.2 Gbit/s 的无线通信^[57]. 随着光学拓扑绝缘体的发展, 拓扑扭结状态可作为片上 THz 通信的信息载体, 应用在未来 6G 无线网络中. 2020 年, 南洋理工大学的杨怡豪等^[58]实现了高效、可集成、低成本的 THz 拓扑光子片上通信, 并利用该芯片实现了实时传输未压缩的 4 K

高清视频. 研究发现在 THz 拓扑光子芯片中, 拓扑扭结态对急剧弯曲是免疫的. 他们在 $26 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$ 硅片上制作了一个高度扭曲的具有十个尖角的畴壁, 测量拓扑扭结态沿扭曲畴壁的传输, 并将测量结果与由直畴壁和无畴壁组成的 VPC 中的传输进行比较 (图 13), 发现每个弯曲的最小弯曲损耗约小于 0.1 dB. 若用此畴壁进行 THz 通信实验, 可实现在载波频率为 0.335 THz, 数据传输速率为 11 Gbit/s, 误码率小于 10^{-11} 的传输. 采用相位调制器和高阶多级调制方案, 可以进一步提高载波频率及数据传输速率^[58].

尽管上述研究采用了不同技术, 如 COMS 技术、MMIC 技术和光子学技术, 系统仍主要集中在 300—500 GHz 通信频段. 中国科学院 THz 固态技术重点实验室基于 THz 量子级联激光器 (THz QCL) 和 THz 量子阱探测器 (THz QWP) 研制出了 THz 短程无线通信系统, 用以实现 THz 音频

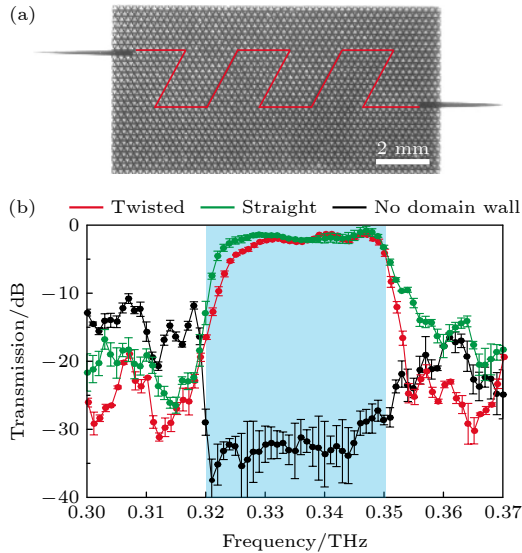


图 13 (a) 扭曲畴壁的光学图像; (b) 具有直畴壁、十个角的扭曲畴壁和无畴壁的 VPC 的传输曲线, 无畴壁的 VPC, 在 0.32—0.35 THz 之间的传输明显降低, 而具有扭曲或直畴壁的 VPC, 带隙内的传输接近统一.^[58]

Fig. 13. (a) An optical image of the fabricated twisted domain wall; (b) measured transmission curves for a VPC with a straight domain wall, a twisted domain wall with ten corners and no domain wall, transmission between 0.32–0.35 THz is significantly reduced, while transmission within the band gap in the VPC with twisted or straight domain walls is nearly uniform^[58].

传输^[59]、图片文本传输^[60]、视频传输^[61]. 2011 年, Chen 等^[59] 基于四阱共振声子和双金属波导设计了 QCL 有源区, 尺寸为 $40\text{ }\mu\text{m} \times 1\text{ mm}$, 可辐射 4.1 THz 的辐射波. 基于 GaAs/AlGaAs 材料体系, 采用分子束外延技术生长制作了 QWP, 两者分别处在 10 K 和 4 K 的低温工作环境中. 整个通信系统的音频传输距离为 2 m, 通信过程中采用调制带宽约为 580 kHz 的直接电压调制^[59]. 同年, Tan 等^[60] 又利用相同的收发装置, 搭建了传输频点为 4.13 THz 的图片文本无线传输演示系统. 2013 年, 该实验室搭建了 3.9 THz 的 2.4 m 通信链路来传输实时视频信号, 该系统采用直接开关调制和强度检测技术, 实现了数据传输速率为 2.5 Mb/s 的数字视频信号传输, 并发现当传输速率低于 5 Mb/s 时, 传输无错误率^[61]. 紧接着在 2015 年, 该团队^[62] 研制了传输速率比之前快了将近 10 倍的无线演示系统 (图 14(a)), 并发现数据速率为 20 Mbit/s 时, BER 值低于 10^{-8} (图 14(b)), 而随着比特率升高至 24 Mbit/s 以上, 符号间干扰严重会导致 BER 的增加从而使眼图不清晰. NICT 在 2018 年提出

了 3.8 THz 的通信系统, 该通信系统提取了光频梳中产生的两束光频, 经马赫-曾德尔调制器处理, 通过 UTC-PD 产生 THz 信号^[63]. 在接收端的超导 HEBM 中将 THz 信号与 QCL 输入的 LO 信号混合以实现外差探测. 系统采用锁相环 (PLL) 稳定 QCL 的振荡频率, 100 kHz 下其相位噪声为 -70 dBc/Hz ^[63].

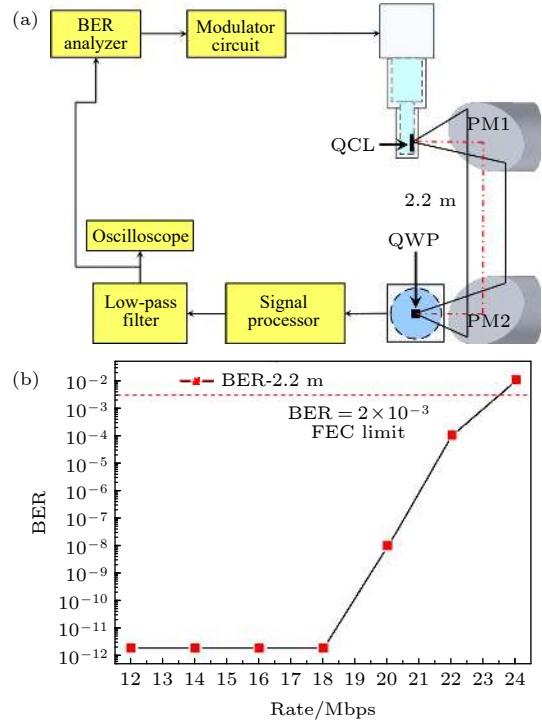


图 14 (a) 基于 THz QCL 和 THz QWP 的传输系统; (b) 测量的误码率性能与数据比特率间关系^[62]

Fig. 14. (a) Scheme of the transmission setup based on a THz QCL and a THz QWP; (b) measurements of BER performance versus data bit rate^[62].

THz 波不仅能在空气中传播, 还能在等离子体介质中传播. 2019 年天津大学通过实验证明 THz 波在超声速飞行器通信中有良好的应用前景^[64]. 当飞行器以超声速飞行时, 其周围温度能达到空气电离的阈值温度, 当被电离气体分子形成等离子体鞘围绕在飞行器上时, 会造成飞行器与外界通信中断的问题, 而将电磁波频率提高到 THz 频段能有效降低等离子体介质的屏蔽效应^[64].

6 总结与展望

随着无线通信系统的发展, 6G 技术作为各国通信发展的竞争焦点, 预计将为人类社会打造一个无处不在、触手可及的智能移动网络. 本文主要从

6G 性能标准、6G 发展现状、规划愿景及关键技术等方面介绍了 6G 的发展趋势. THz 通信具备高数据传输速率和宽带宽等优点, 信息传输过程中安全性能高, 有望引入 6G 系统中. 通过探索 THz 产生新方法、发展新天线技术来提高 THz 信号的增益, 优化系统资源分配, 进而实现小型化、低功耗和低成本的 THz 通信系统, 增加通信覆盖面, 提升数据传输速率和传输距离, 使 6G 无线网络“随时、随地、随心”为人们提供生活的便利.

参考文献

- [1] You X H, Yin H, Wu H Q 2020 *Chin. J. Int. Things* **4** 3 (in Chinese) [尤肖虎, 尹浩, 邬贺铨 2020 物联网学报 **4** 3]
- [2] You X H 2020 *Broadcasting Realm* **6** 9 (in Chinese) [尤肖虎 2020 视听界 **6** 9]
- [3] Chen S Z, Liang Y C, Sun S H, Kang S L, Cheng W C, Peng M G 2020 *IEEE Wirel. Commun. Lett.* **27** 218
- [4] You X H, Wang C X, Huang J, et al. 2020 *Sci. China Inform. Sci.* **64** 110301
- [5] Zhang Z Q, Xiao Y, Ma Z, Xiao M, Ding Z G, Lei X F, Karagiannidis G K, Fan P Z 2019 *IEEE Veh. Technol. Mag.* **14** 28
- [6] Song H J, Ajito K, Shimizu N, Kukutsu N, Nagatsuma T 2011 *XXXth URSI General Assembly and Scientific Symposium Istanbul*, August 13–20, 2011 p1
- [7] Liu S J, Xue F J, Liu L X, Wang D P 2020 *Satellite Network* **7** 50 (in Chinese) [刘帅军, 徐帆江, 刘立祥, 王大鹏 2020 卫星与网络 **7** 50]
- [8] Joo C, Choi J 2018 *J. Commun. Netw-s kor* **20** 102
- [9] Shakhatreh H, Sawalmeh A H, Al-Fuqaha A, Dou Z C, Almaita E, Khalil I, Othman N S, Khreishah A, Guizani M 2019 *IEEE Access* **7** 48572
- [10] Wang M M, Zhang J J, You X H 2020 *IEEE Commun. Surv. Tut.* **22** 2550
- [11] Xia T T, Wang M M, Zhang J J, Wang L 2020 *IEEE Wirel. Commun. Lett.* **27** 188
- [12] Ahmad I, Shahabuddin S, Kumar T, Okwuibe J, Gurtov A, Ylianttila M 2019 *IEEE Commun. Surv. Tut.* **21** 3682
- [13] Dorri A, Luo F J, Kanhere S S, Jurdak R, Dong Z Y 2019 *IEEE Commun. Mag.* **57** 120
- [14] Han S F, Chih-Lin I, Li G, Wang S, Sun Q 2017 *IEEE Commun. Mag.* **55** 150
- [15] Li R P, Zhao Z F, Zhou X, Ding G R, Chen Y, Wang Z Y, Zhang H G 2017 *IEEE Wirel. Commun. Lett.* **24** 175
- [16] Kibria M G, Nguyen K, Villardi G P, Zhao O, Ishizu K, Kojima F 2018 *IEEE Access* **6** 32328
- [17] Liu J, Liu W J, Hou X L, Kishiyama Y, Chen L, Asai T 2020 *31st Annual International Symposium on Personal, Indoor and Mobile Radio Communications* London, August 31–September 3, 2020 p1
- [18] Hadani R, Rakib S, Tsatsanis M, Monk A, Goldsmith A J, Molisch A F, Calderbank R 2017 *Wireless Communications and Networking Conference*, San Francisco CA USA, March 19–22, 2017 p1
- [19] Zhu L P, Xiao Z Y, Xia X G, Oliver Wu D 2019 *IEEE Access* **7** 116123
- [20] Shirvanimoghaddam M, Condoluci M, Dohler M, Johnson S J 2017 *IEEE J. Select. Areas Commun.* **35** 2238
- [21] Niu K, Dai J S, Piao J N 2020 *J. Commun.* **41** 9 (in Chinese) [牛凯, 戴金晟, 朴瑁楠 2020 通信学报 **41** 9]
- [22] Trifonov P 2015 *IEEE 2015 International Symposium on Wireless Communication Systems* Brussels, Belgium, August 25–28, 2015 p331
- [23] Zhu K, Wu Z J 2020 *Wireless Communications and Networking Conference Workshops*, Seoul, Korea, April 6–9, 2020 p1
- [24] Bashir S, H. Alsharif M, Khan I, Albream M A, Sali A, Mohd Ali B, Noh W 2020 *Comput. Mater. Con.* **66** 263
- [25] Akyildiz I F, Jornet J M 2016 *Nano Commun. Netw.* **8** 46
- [26] Ngo H Q, Ashikhmin A, Yang H, Larsson E G, Marzetta T L 2015 *16th International Workshop on Signal Processing Advances in Wireless Communications* Stockholm, Sweden, June 28–July 1, 2015 p201
- [27] Feng Y, Wang M H, Wang D M, You X H 2019 *International Conference on Communications* Shanghai, China, May 20–24, 2019, p1
- [28] Xu Y, Ren H, Wang T 2021 *Telecom. Sci.* **37** 102 (in Chinese) [许颖, 任红, 王坦 2021 电信科学 **37** 102]
- [29] Li L M, Wang D M, Niu X K, Chai Y, Chen L H, He L, Wu X, Zheng F C, Cui T J, You X H 2018 *Sci. China Inform. Sci.* **61** 021301
- [30] Shi J Y, Niu W Q, Xu Z Y, Chi N 2021 *Radio Commun. Technol.* **47** 692 (in Chinese) [施剑阳, 牛文清, 徐增熠, 迟楠 2021 无线电通信技术 **47** 692]
- [31] Bian R, Tavakkolnia I, Haas H 2019 *J. Lightwave Technol.* **37** 2418
- [32] Matinmikko-Blue M, Yrjola S, Ahokangas P 2020 *2nd 6G Wireless Summit*, Levi, Finland, March 17–20, 2020 p1
- [33] Cao Q, Wang J 2020 *China Radio* **9** 13 (in Chinese) [曹倩, 王健 2020 中国无线电 **9** 13]
- [34] Huang K, Wang Z 2011 *IEEE Microw. Mag.* **12** 108
- [35] Abbasi N A, Hariharan A, Nair A M, Molisch A F 2020 *14th European Conference on Antennas and Propagation (EuCAP)* Copenhagen, Denmark, March 15–20, 2020 p1
- [36] Kokkonen J, Lehtomaki J, Juntti M 2019 *16th International Symposium on Wireless Communication Systems (ISWCS)*, Oulu, Finland, August 27–30, 2019 p441
- [37] Wang M, Wang J F, Wu Q Y, Huang Y X 2014 *Acta. Phys. Sin.* **63** 154101 (in Chinese) [王敏, 王俊峰, 吴秋宇, 黄一辛 2014 物理学报 **63** 154101]
- [38] Ma X Y, Chen Z, Chen W J, Li Z X, Chi Y J, Han C, Li S Q 2020 *IEEE Access* **8** 99565
- [39] Ma J J, Shrestha R, Moeller L, Mittleman D M 2018 *APL Photon.* **3** 051601
- [40] Song H J, Kosugi T, Hamada H, Tajima T, El Moutaouakil A, Matsuzaki H, Kawano Y, Takahashi T, Nakasha Y, Hara N, Fujii K, Watanabe I, Kasamatsu A, Yaita M 2016 *International Microwave Symposium (IMS)*, San Francisco, CA, May 22–27, 2016 p1
- [41] Takano K, Amakawa S, Katayama K, Hara S, Dong R B, Kasamatsu A, Hosako I, Mizuno K, Takahashi K, Yoshida T, Fujishima M 2017 *International Solid-State Circuits Conference (ISSCC)* San Francisco, CA, February 5–9, 2017, p308
- [42] Hara S, Katayama K, Takano K, Dong R B, Watanabe I, Sekine N, Kasamatsu A, Yoshida T, Amakawa S, Fujishima M 2017 *International Microwave Symposium-(IMS)* Honolulu, HI, USA, June 4–9, 2017 p1703
- [43] Tessmann A, Schlechtweg M, Bruch D, Lewark U J.; Leuther A, Massler H, Wagner S, Seelmann-Eggebert M, Hurm V, Aidam R, Kallfass I, Ambacher O 2013 *Asia Pacific*

- Microwave Conference (APMC 2013)* Seoul, Korea (South), November 5–8, 2013 p203
- [44] Kallfass I, Dan I, Rey S, Harati P, Antes J, Tessmann A, Wagner S, Kuri M, Weber R, Massler H, Leuther A, Merkle T, Kurner T 2015 *IEICE T. Electron.* **E98.C** 1081
- [45] Chen Z, Zhang B, Zhang Y, Yue G G, Fan Y, Yuan Y 2016 *IEICE Electron. Expr.* **13** 20160282
- [46] Niu Z Q, Zhang B, Wang J L, Liu K, Chen Z, Yang K, Zhou Z, Fan Y, Zhang Y H, Ji D F, Feng Y N, Liu Y 2020 *China Commun.* **17** 131
- [47] Wu Q Y, Lin C X, Lu B, Miao L, Hao X, Wang Z H, Jiang Y, Li W Q, Den X J, Chen H B, Yao J, Zhang J 2017 *IEEE 2017 42nd International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (IRMMW-THz)* Cancun, Mexico, August 27–September 1, 2017 p1
- [48] Song H J, Ajito K, Muramoto Y, Wakatsuki A, Nagatsuma T, Kukutsu N 2012 *Electron. Lett.* **48** 953
- [49] Nagatsuma T, Horiguchi S, Minamikata Y, Yoshimizu Y, Hisatake S, Kuwano S, Yoshimoto N, Terada J, Takahashi H 2013 *Opt. Express* **21** 23736
- [50] Koenig S, Lopez-Diaz D, Ante J, Boes F, Henneberger R, Leuther A, Tessmann A, Schmogrow R, Hillerkuss D, Palmer R, Zwick T, Koos C, Freude W, Ambacher O, Leuthold J, Kallfass I 2013 *Nature Photon.* **7** 977
- [51] Nagatsuma T, Kurokawa T, Sonoda M, Ishibashi T, Shimizu M, Kato K 2018 *International Microwave Symposium-IMS Philadelphia PA, USA, June 10–25, 2018* p1180
- [52] Yu X, Jia S, Hu H, Galili M, Morioka T, Jepsen P U, Oxenloewe L K 2016 *APL Photon.* **1** 081301
- [53] Jia S, Yu X B, Hu H, Yu J L, Morioka T, Jepsen P U, Oxenloewe L K 2017 *IEEE Photon. Technol. Lett.* **29** 310
- [54] Jia S, Pang X D, Ozolins O, Yu X B, Hu H, Yu J L, Guan P Y, Da Ros F, Popov S, Jacobsen G, Galili M, Morioka T, Zibar D, Oxenloewe L K 2018 *J. Lightwave Technol.* **36** 610
- [55] Jia S, Zhang L, Wang S W, Li W, Qiao M Y, Lu Z J, Idrees N, Pang X D, Hu H, Zhang X M, Oxenloewe L K, Yu X B 2020 *J. Lightwave Technol.* **38** 4715
- [56] Harter T, Fullner C, Kemal J N, Ummethala S, Brosi M, Brundermann E, Freude W, Randel S, Koos C 2018 *European Conference on Optical Communication (ECOC)* Rome, Italy September 23–27, 2018 p1
- [57] Wang S W, Lu Z J, Li W, Jia S, Zhang L, Qiao M Y, Pang X D, Idrees N, Saqlain M, Gao X, Cao X X, Lin C X, Wu Q Y, Zhang X M, Yu X B 2020 *APL Photon.* **5** 056105
- [58] Yang Y H, Yamagami Y, Yu X B, Pitchappa P, Webber J, Zhang B, Fujita M, Nagatsuma T, Singh R 2020 *Nature Photon.* **14** 446
- [59] Chen Z, Tan Z Y, Han Y J, Zhang R, Guo X G, Li H, Cao J C, Liu H C 2011 *Electron. Lett.* **47** 1002
- [60] Tan Z Y, Chen Z, Han Y J, Zhang R, Li H, Guo X G, Cao J C 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 098701 (in Chinese) [谭智勇, 陈镇, 韩英军, 张戎, 黎华, 郭旭光, 曹俊诚 2012 物理学报 **61** 098701]
- [61] Chen Z, Gu L, Tan Z Y, Wang C, Cao J C 2013 *Chin. Opt. Lett.* **11** 112001
- [62] Gu L, Tan Z Y, Wu Q Z, Wang C, Cao J C 2015 *Chin. Opt. Lett.* **13** 081402
- [63] Morohashi I, Irimajiri Y, Kannno A, Kawakami A, Yamamoto N, Sekine N, Kasamatsu A, Hosako I, 2018 *International Topical Meeting on Microwave Photonics (MWP)* Toulouse, October 22–25, 2018 p1
- [64] Chen K, Xu D G, Li J N, Geng X N, Zhong K, Yao J Q 2020 *Optik* **208** 164090

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

6G technology development vision and terahertz communication^{*}

Feng Wei¹⁾ Wei Shu-Ting¹⁾ Cao Jun-Cheng^{2)†}

1) (*School of Physics and Electronic Engineering, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China*)

2) (*Key Laboratory of Terahertz Solid-State Technology, Shanghai Institute of Microsystem and Information Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China*)

(Received 16 September 2021; revised manuscript received 15 October 2021)

Abstract

The future sixth-generation (6G) wireless network has advantages of global coverage, high spectrum efficiency, low cost, high safety, and higher intelligent level. The 6G technology can create ubiquitous intelligent mobile networks for human society. Terahertz wireless communication has the characteristics of high data transmission rate, low delay, and anti-interference, which may be widely used in 6G technology. This paper mainly introduces the planning vision, development status, and key 6G technology, and analyzes the terahertz devices, channels, communication systems, and the possible development trend of 6G technology.

Keywords: 6G technology, terahertz quantum cascade laser, uni-traveling-carrier photodiode, terahertz communication

PACS: 43.72.+q, 42.79.Sz, 95.85.Fm, 85.60.Jb

DOI: [10.7498/aps.70.20211729](https://doi.org/10.7498/aps.70.20211729)

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 61927813).

[†] Corresponding author. E-mail: jccao@mail.sim.ac.cn



超材料赋能先进太赫兹生物化学传感检测技术的研究进展

王玥 崔子健 张晓菊 张达麓 张向 周韬 王暄

Research progress of metamaterials powered advanced terahertz biochemical sensing detection techniques

Wang Yue Cui Zi-Jian Zhang Xiao-Ju Zhang Da-Chi Zhang Xiang Zhou Tao Wang Xuan

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 247802 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211752

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211752>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

超材料赋能先进太赫兹生物化学传感检测技术的研究进展*

王玥^{1)2)†} 崔子健^{1)#} 张晓菊^{1)3)#} 张达麓¹⁾ 张向¹⁾ 周韜¹⁾ 王暄^{2)‡}

1) (西安理工大学, 陕西省超快光电技术与太赫兹科学重点实验室, 西安 710048)

2) (哈尔滨理工大学, 工程电介质及其应用教育部重点实验室, 哈尔滨 150080)

3) (武警工程大学基础部, 西安 710086)

(2021 年 9 月 19 日收到; 2021 年 10 月 18 日收到修改稿)

处于太赫兹频段的电磁波表现出许多极具发展前景的特点, 如非电离、“指纹”谱、对弱共振敏感、对非极性物质穿透性强等特性, 并逐步发展成物理、信息、材料、生物、化学等学科基础与应用研究关注的热点。然而, 在生物、化学物质的传感检测应用中, 当待测物尺度小于入射太赫兹波长时, 微小扰动和细微特征难以被太赫兹波检测到, 并且无法与太赫兹波之间产生充分的相互作用, 这无疑阻碍了太赫兹生物化学传感检测技术的进一步发展。而太赫兹超材料的迅速发展提供了解决这一问题的全新思路。近年来, 一系列基于太赫兹超材料的研究工作与新材料、新结构、新机制结合, 为实现高灵敏太赫兹生物化学传感检测带来了新的机遇。本文主要综述了最近太赫兹超材料应用于生物化学传感检测技术的研究进展, 并简述了评价器件性能的关键参数。根据材料特性、设计策略的不同, 对基于金属-介质、碳基纳米材料、全硅等太赫兹超材料生物化学传感检测相关工作做了总结, 并在文末对太赫兹超材料传感检测技术的未来发展方向做出了展望。

关键词: 太赫兹, 超材料, 生物, 传感**PACS:** 78.67.Pt, 87.50.U-, 07.07.Df, 87.85.fk**DOI:** 10.7498/aps.70.20211752

1 引言

太赫兹波通常是指频率范围在 0.1—10 THz, 对应波长范围在 0.03—3 mm 的电磁波^[1], 具有非电离辐射^[2]、非侵入性^[3]、对非极性物质穿透性强等特点^[4], 对氢键、范德瓦耳斯力、非键作用等弱共振十分敏感^[5,6], 为实现生物化学传感检测应用开辟了新的技术路径^[7,8]。在太赫兹波段进行生物化学传感检测不会对目标样品造成破坏, 提供了一种非接触式、非破坏性的快速生物化学传感检测手

段^[9]。此外, 太赫兹光谱中包含了幅值和相位双重信息, 可以直接提取待测物的介电特性和衰减特性, 为获得生物化学物质微观结构特性以及对生物化学反应微观过程的深入认知提供了窗口^[10]。尽管目前在微波^[11–18]、红外^[19–22]、可见光^[23–30]、X 射线^[31–36]等频段取得的巨大进展面前, 太赫兹传感检测技术相对黯然失色, 但其所具备的独特优势和广泛应用前景仍推动着研究者不断挖掘这一波段的潜力, 进行更加广泛且深入的研究^[37–56]。然而, 相对较长的波长限制了太赫兹波与待测物之间的相互作用, 通常需要采用压片制样的方式来增强

* 国家自然科学基金 (批准号: 61975163)、陕西省自然科学基金 (批准号: 2020JZ-48)、陕西高校青年创新团队 (批准号: 21JP084) 和工程电介质及其应用教育部重点实验室 (哈尔滨理工大学) 开放课题 (批准号: KEY1805) 资助的课题。

同等贡献作者。

† 通信作者。E-mail: wangyue2017@xaut.edu.cn

‡ 通信作者。E-mail: topix@sina.com

太赫兹波与物质相互作用, 以获得可分辨的共振光谱^[57,58], 这往往需要相对较大的待测物的量. 但实际的生物化学样本或实际的非破坏检测所需的待测物质往往处于微量或痕量水平, 无法与入射太赫兹波进行充分的相互作用, 常规技术难以捕捉共振光谱中幅值、频率的微弱变化, 严重桎梏了其应用于传感检测的能力. 因此, 需要一个额外的信号增强器件来清晰地呈现出太赫兹波和待测物之间的相互作用. 于是, 如何增强痕量生物化学物质与入射太赫兹波之间的相互作用成为了太赫兹生物化学传感检测应用的一个重要课题.

超材料是一种人工电磁材料, 通常由周期性排布的亚波长、深亚波长谐振器阵列组成. 在入射电磁波的激励下, 谐振器单元的共振产生了许多自然材料不具备的独特电磁特性^[59–61]. 通过合理地选择材料、设计谐振器单元结构, 可以灵活地实现所需的共振特性^[62–64]. 并且在共振频率附近会产生强烈的局域场增强效应, 极高的场增强因子导致痕量待测物与入射电磁波之间产生强烈的相互作用, 这使得超材料具备对周围介质环境变化极度敏感的特性^[65]. 这一概念可以很好地与太赫兹传感检测技术结合起来, 实现太赫兹波段的痕量物质检测. 不同的结构^[66–69]、材料^[70,71]、共振原理^[72–74]的太赫兹超材料器件以及各种依托于超材料的传感检测方式不断推动着太赫兹传感检测技术的进一步发展. 但是, 作为一种新兴的传感检测技术, 超材料赋能的先进太赫兹生物化学传感检测技术仍面临着诸如如何提高灵敏、降低检测限、实现特异性以及提升准确性和稳定性等问题^[75–77]. 目前, 越来越多优秀的交叉学科学者和科研合作单位投身这一领域的研究, 使得这一极具前景的研究领域面临的阻碍逐渐减少, 同时研究深度不断提升, 极大地丰富了从器件设计到生物化学分子检测、再到数据信号处理等方方面面的技术手段, 从而不断促进太赫兹超材料生物化学检测向实际应用发展.

2 太赫兹超材料传感检测性能关键参数

超材料对电磁波的共振响应通常与构成超材料的亚波长谐振器单元的几何结构、材料特性有关. 谐振器单元在入射电磁波的激励下, 表面处产生强烈的局域电磁场增强并限制在亚波长单元尺

度范围内. 谐振器引起的强烈共振机制通常来源于表面振荡的位移电流形成的 LC 共振、偶极共振以及和谐振器周期相关的表面等离子体激元模式等^[78–84]. 研究人员能够通过合理设计谐振器单元来调制超材料的共振特性, 不仅能够实现任意频点的透射、反射、吸收共振, 还可以对电磁波强度^[85–87]、相位^[88–96]、偏振特性^[97–103]进行灵活操控. 此外, 通过相变材料^[104–109]、可调谐材料^[110–119]、微机电系统^[120–126]还可以实现共振可调谐特性.

将超材料这一概念应用到传感检测技术领域, 需要考虑超材料的共振频率、光谱带宽、场增强因子以及共振的品质因子 Q 等要素, 以实现最佳的传感检测性能. 尤其在太赫兹波段, 对于痕量生物化学物质的传感需要利用超材料的场增强效应来实现太赫兹波和待测物之间充分的相互作用. 这就需要进一步考虑生物化学物质在超材料器件内的俘获, 以及与超材料传感器之间的结合方式等要素. 图 1 给出了利用金属、半导体硅、碳材料、功能化修饰以及微流通道等方式构建的不同超材料应用于太赫兹传感检测的示意图^[127–140]. 其中, 共振的品质因子 Q 值反映了谐振的质量, 同时也一定程度上反映了谐振器单元附近的场增强情况, Q 值定义为

$$Q = \frac{f}{\text{FWHM}}, \quad (1)$$

其中, f 为共振的中心频率, FWHM (full-width at half-maximum) 为半峰全宽. 待测物引起的共振光谱的频率和强度变化即可量化待测物、实时监控待测物的变化. 当偏移量为共振频率变化时, 通常称为光谱诊断; 当偏移量为共振强度变化时, 通常称为强度诊断. 对于光谱诊断方式的超材料生物化学分子传感检测应用中, 衡量传感检测性能的一个重要指标是灵敏度. 将灵敏度的概念推广到一般意义上可表示为

$$S = \frac{\Delta f_s}{\Delta V_a}, \quad (2)$$

其中, Δf_s 表示共振频率偏移量, ΔV_a 为待测物分析特征的变化量. 灵敏度反映了单位待测物变化引起的光谱共振频率偏移量, 与谐振器单元的结构设计和材料选择密切相关. 不同研究工作中的共振频率、共振带宽会随谐振器单元的几何特征、材料属性等变化产生较大区别^[141–143]. 因此, 可以使用包含超材料共振特性的 FoM (figure of merit) 来对比

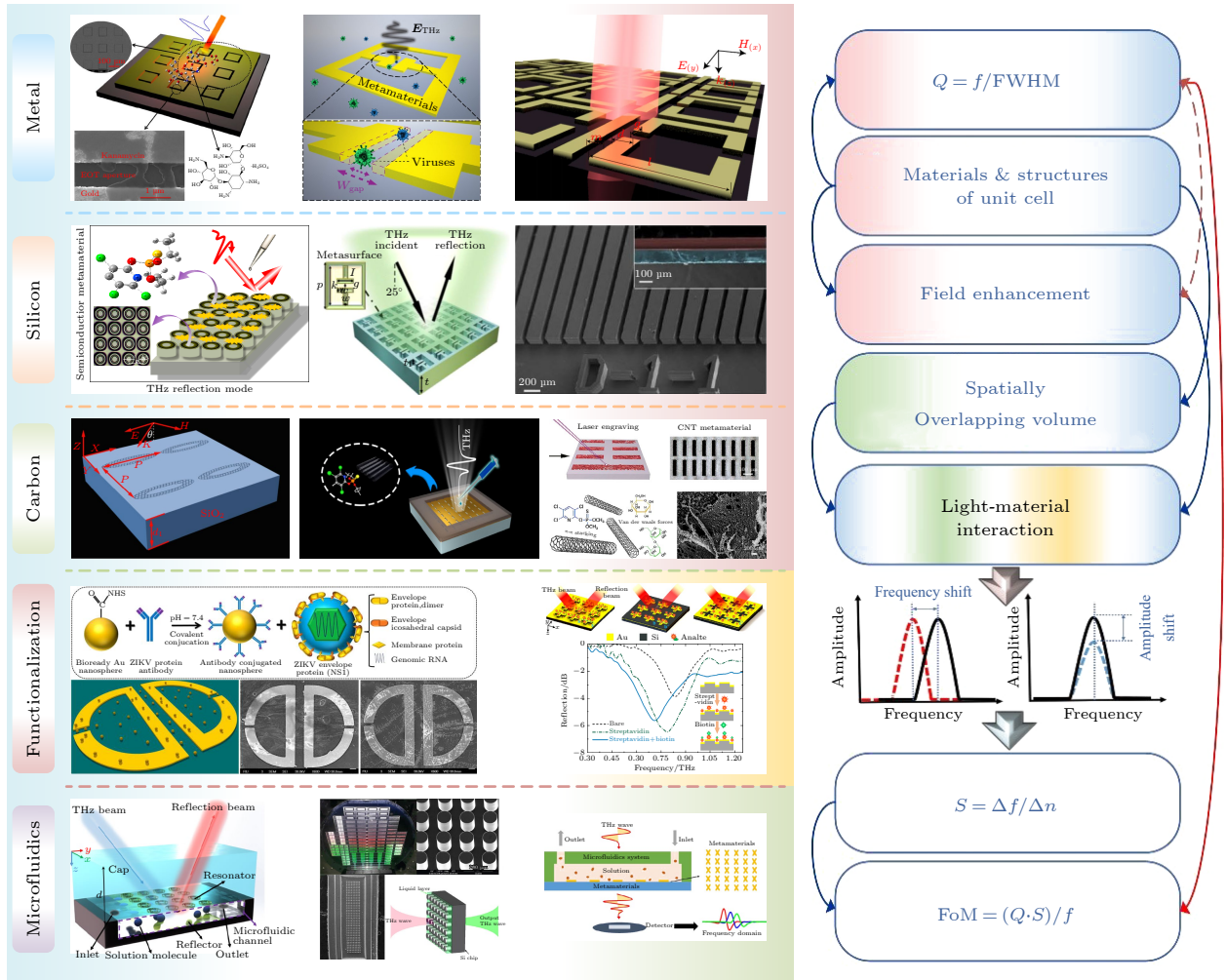


图 1 影响太赫兹超材料生物化学传感检测的关键因素 [127–140]

Fig. 1. Key factors affecting biochemical sensing and detection of terahertz metamaterials [127–140].

不同超材料生物化学传感器的传感性能. FoM 可表示为

$$\text{FoM} = \frac{\Delta f_s}{\text{FWHM} \cdot \Delta V_a}. \quad (3)$$

由 (1)—(3) 式可以看出, 描述超材料共振特性的 Q 值、传感性能的灵敏度 S 和 FoM 之间具有如下关系:

$$\text{FoM} = S \times Q/f. \quad (4)$$

FoM 既反映了超材料自身共振特性, 同时也包含超材料传感器对待测物的响应能力. 此外, 从目前的研究工作可以发现, 待测物与超材料场增强区域的有效结合也是决定超材料对待测物响应灵敏程度的一个重要因素. 只有待测物作用在有效区域, 才能极大发挥超材料对痕量待测物与太赫兹波之间相互作用的增强作用. 为获得极高的场增强因子, 超材料谐振器单元通常需要设计出极小线宽的

裂缝, 来将入射场耦合到狭缝中去, 从而实现极小空间内的场增强. 这种极高的场增强在反射、透射或吸收强度光谱上通常表现为极高的 Q 值. 根据 (4) 式可知, Q 值与 FoM 正相关, 更高的 Q 值意味着更灵敏的传感检测性能. 然而, 由于高 Q 值共振的表面增强场将被限制在一个极小的空间内, 这就使得待测物与增强场区域之间的有效空间重叠体积降低. 这也会影响超材料传感器在待测物变化时共振光谱的变化程度, 进而影响器件的灵敏度, 使 FoM 下降.

影响超材料传感器性能的因素表现出相互制约的关系, 单独依靠提升 Q 值来实现更高灵敏度的超材料传感器存在一定的提升上限. 因此, 如何合理平衡超材料器件的共振特性、场增强区域与待测物结合方式之间的权重是进一步提高超材料生物化学传感检测器件性能的重中之重.

3 不同超材料的太赫兹生物化学检测技术

将超材料应用在传感检测技术领域具有简易、快捷等特点, 为了深入研究超材料检测技术与不同生物化学分子的适配性, 进一步解决太赫兹超材料传感检测应用的关键技术问题, 众多研究组开展了许多卓有裨益的工作, 推动了相关传感原理、器件工艺、检测技术的发展. 下面以构成太赫兹超材料的核心材料为分类依据, 对太赫兹超材料应用于生物化学传感检测技术的研究进展进行详细综述.

3.1 金属基太赫兹超材料生物化学传感检测

基于金属材料的结构设计是一种基本的、常见的太赫兹超材料的实现方式. 金属谐振器对入射太赫兹波电场具有强烈的局域化增强作用, 使太赫兹超材料对周围介质环境变化十分敏感. 因此, 可通过共振光谱的变化分析表面上待测物的沉积情况

或表面上发生的微量生物化学过程^[144–169]. 2016年, Qin等^[170]设计了一种基于金属圆环裂缝结构的超材料. 实验中, 在超材料表面滴加 30 μL 不同浓度盐酸四环素 (TCH) 水溶液并在氮气氛围中风干. 测量的太赫兹透射光谱表明, 在 0.1–10 mg/L 的 TCH 浓度范围内, 超材料的透射峰幅值随着 TCH 浓度的增加而增加. 与硅基底上进行的浓度检测相比, 使用圆环裂缝超材料的灵敏度提升了 10^5 倍. TCH 浓度传感的最低浓度为 0.1 mg/L, 这与食品基质中四环素类抗生素的最大极限残留量相当.

2016年, Zhang等^[147]在聚酰亚胺基底上制备了一种由周期性同心金环组成的太赫兹超材料生物传感器, 实现了对细胞凋亡的无标记检测, 如图 2(a) 所示. 实验中, 将经化疗药物处理的口腔癌细胞 (SCC4) 与未处理的 SCC4 分别覆盖在超材料表面进行太赫兹光谱测试. 结果显示, 使用化疗药物将引发细胞形态学改变, 并显著消除 SCC4 的增殖, 这意味着化疗药物引起了细胞凋亡. 随着细

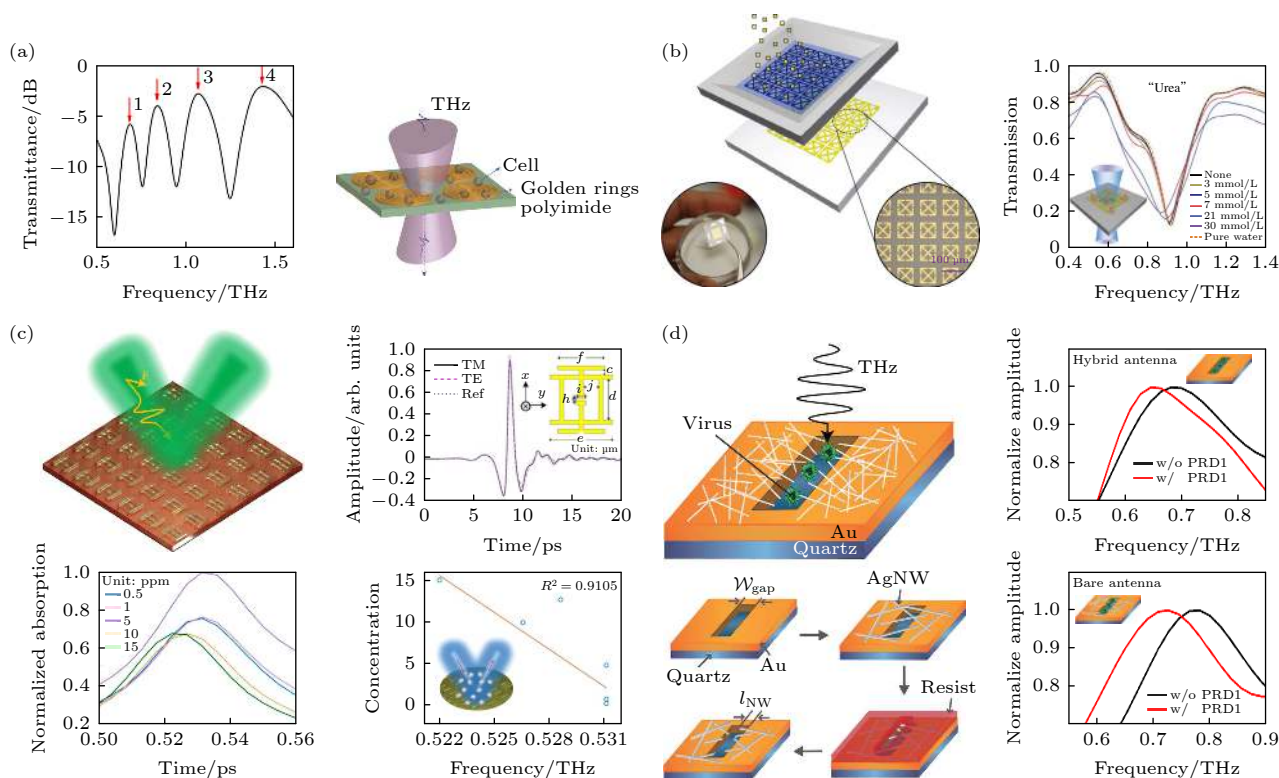


图 2 金属基太赫兹超材料生物传感器 (a) 用于检测细胞凋亡的周期性同心金圆环结构太赫兹超材料^[147]; (b) 可实现葡萄糖溶液和尿素检测的金属太赫兹谐振器^[171]; (c) 用于农药浓度传感的多频带太赫兹超材料吸收器^[172]; (d) 用于病毒检测的银纳米线太赫兹超材料^[173]

Fig. 2. Metal-based terahertz metamaterial biosensors: (a) Periodic concentric gold ring terahertz metamaterial for cell apoptosis sensing^[147]; (b) metal-base terahertz resonator for glucose and urea detection^[171]; (c) multiband terahertz metamaterial absorber for pesticide concentration sensing^[172]; (d) silver nanowires terahertz metamaterial for virus detection^[173].

胞凋亡过程的进行, 超材料表面上细胞数量发生变化, 生物传感器上方的待测物的有效介电常数随之改变, 获得的传感器共振频率相对变化与细胞凋亡呈线性关系. 除此之外, 图 2(b)—(d) 分别利用金属基太赫兹超材料对葡萄糖溶液和尿素、农药以及病毒进行传感检测^[171–173], 证实了该类生物传感器可以发展成为一种无标签的、实时的、原位检测技术.

2021 年, Zhang 等^[57] 报告了一种由金属线和分裂环谐振器组成的电磁诱导透明太赫兹超材料生物传感器, 可实现对恶性胶质瘤细胞的高灵敏度检测. 在 2.24 THz 处, 该传感器可以产生一个极化不敏感的透明窗口. 当培养的突变型、野生型两种不同类型胶质瘤细胞覆盖在超材料的金属表面后, 其共振光谱随细胞浓度不同而产生频率和幅度变化. 对于野生型胶质瘤细胞, 在细胞浓度为 8×10^5 cell/mL 时, 超材料传感器最大的灵敏度接近 248.75 kHz/(cell·mL⁻¹). 此外, 共振频率移动和峰值幅度变化对细胞浓度的依赖性使其能够直接区分不同类型的细胞, 而无需引入任何抗体或进行细胞染色.

由于金属超材料在太赫兹波段高品质因子共振的特性, 基于金属的太赫兹超材料生物化学检测的研究是最广泛的, 为痕量待测物检测提供了一种便捷、快速、可定量的分析方式. 然而, 由于金属超材料金属图样往往通过光刻、溅射等工艺附着在其他介质表面, 在多次测量与多次器件清洗过程中容易造成谐振器图样的脱落, 影响器件的可靠性与使用寿命.

3.2 全硅太赫兹超材料生物化学检测

2020 年, Nie 等^[135] 通过在掺杂硅片上刻蚀光栅结构实现了一种全硅太赫兹超材料吸收器, 如图 3(a) 所示. 在超材料表面滴加不同浓度的毒死蜱农药溶液, 并在溶剂风干后测试了太赫兹吸收光谱. 结果表明共振吸收光谱频率和强度均与痕量毒死蜱浓度的变化线性相关. 因此, 可以根据吸收光谱特性来分析毒死蜱农药溶液的浓度. 这项工作提供了一种快速、高灵敏的痕量毒死蜱传感器件的实现方式, 同时也为其他痕量生物化学物质的检测提供了可行性. 不同于金属基太赫兹超材料无需复杂精致的设计就可以获得较高 Q 值的共振和较高的场增强因子的特点, 该超材料吸收器较宽的共振

频带限制了检测的灵敏度和最低检测浓度. 然而, 由于材料属性限制, 金属基超材料存在制备成本高、工艺难度大以及金属图样易脱落等局限. 同年, Wang 等^[139] 通过在硅表面向下刻蚀实现了一种单带全硅太赫兹超材料, 可实现对 2, 4-D 农药的传感检测, 并通过仿真研究了不同折射率待测物 (液体石蜡、癌细胞和乙醇) 对共振特性的影响, 如图 3(b) 所示. 2021 年, Yue 等^[140] 利用全硅光栅结构实现了一种多带共振超材料, 可实现最低检测浓度为 20 ng/L 的痕量毒死蜱检测, 此外, 由于全硅的材料选择, 该超材料可以通过泵浦光注入灵活调控其共振特性, 如图 3(c) 所示. 全硅超材料由于制备成本低、导热系数低、固有损耗低, 最重要的是生物惰性与化学稳定性较好, 获得了广泛的关注. 除了全硅超材料以外, 其他如钽酸锂、聚乙烯 (PE)、聚甲基戊烯 (TPX) 等更多种类的介质材料也成为了太赫兹超材料关注的热点, 尤其是介质材料与生物化学分子的相容性, 吸引了越来越多的研究热忱^[174,175].

3.3 碳基太赫兹超材料生物化学检测

近年来, 材料自身特性对太赫兹超材料传感检测的改性和优化逐渐成为研究热点. 由于碳基材料具有良好的生物相容性、可修饰特性及其在太赫兹范围内优异的光电特性, 许多与碳基材料相结合的太赫兹超材料的传感检测研究工作 (以石墨烯、碳纳米管为代表) 展现了在生物化学传感检测领域的广阔应用前景^[176–180]. 石墨烯与 DNA 分子可以通过 π 键堆积相互作用形成强键合, 因此石墨烯薄膜可与太赫兹超材料相结合, 以提高对目标 DNA 样品的传感效率. 2020 年, Lee 等^[181] 报告了一种先进的无标记检测方法, 用于识别单链 DNA(ssDNA), 如图 4(a) 所示, 该方法将石墨烯薄层转移到纳米缝隙超材料表面上, 使 DNA 分子可以被石墨烯充分吸附. 在 $\lambda/10$ — $\lambda/10000$ 范围内, 纳米缝隙共振结构诱导的太赫兹近场增强可以增加生物分子与石墨烯薄层的吸收截面, 从而可以在低浓度水平下观察到生物分子的变化, 显著提高石墨烯层纳米缝隙超材料的传感性能. 与石墨烯相结合的太赫兹超材料传感平台将为未来的研究提供广阔的应用领域, 不仅用于生物医学, 如小生物分子的超灵敏太赫兹传感, 也可以用于理解薄膜 (如二维材料) 的电光行为.

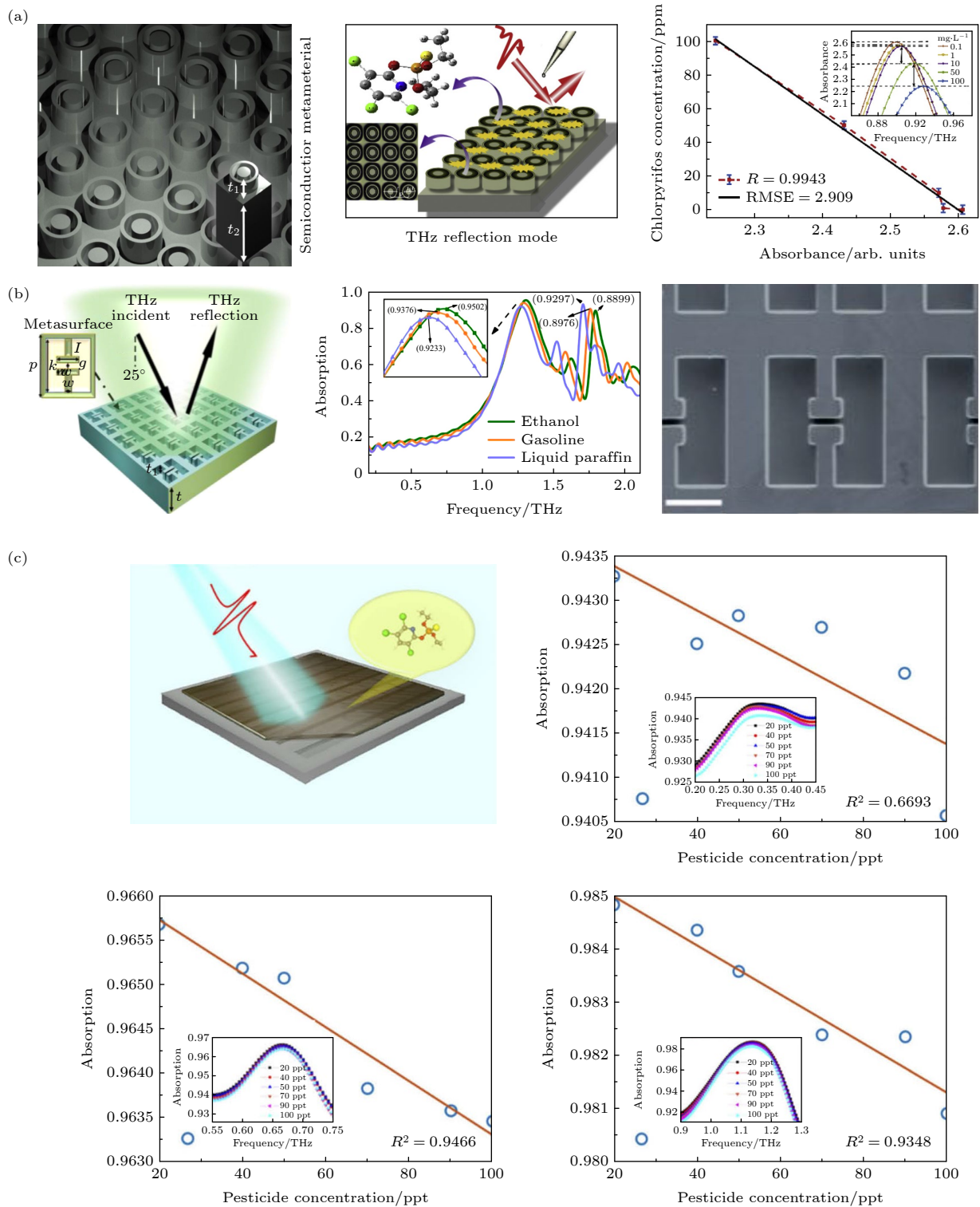


图3 全硅太赫兹超材料传感器 (a) 基于周期性同轴环和圆柱结构的太赫兹超材料吸收器, 可实现对毒死蜱溶液的灵敏检测^[135]; (b) 单带全硅太赫兹超材料传感器, 用于2, 4-D农药检测^[139]; (c) 一种可用于毒死蜱检测的全硅光栅结构的太赫兹超材料吸收器^[140]

Fig. 3. All-silicon terahertz metamaterial sensors: (a) Terahertz metamaterial absorber based on periodic coaxial ring and cylindrical structure for the sensitive detection of chlorpyrifos solution^[135]; (b) single-band all-silicon terahertz metamaterial absorbers for 2, 4-D pesticide sensing^[139]; (c) an all-silicon grating metamaterial absorber for chlorpyrifos detection^[140].

此外, 作为一种新型纳米材料, 碳纳米管具有表面积大、体积小、柔韧性强、电子转移速度快、生物相容性好等优异的力学、电学、光学特性. 最重

要的是它具有检测复杂待测物的能力, 为器件在太赫兹波段的传感检测提供了新的机遇. 2020年, Wang等^[137]利用真空抽滤法以及激光加工技术制

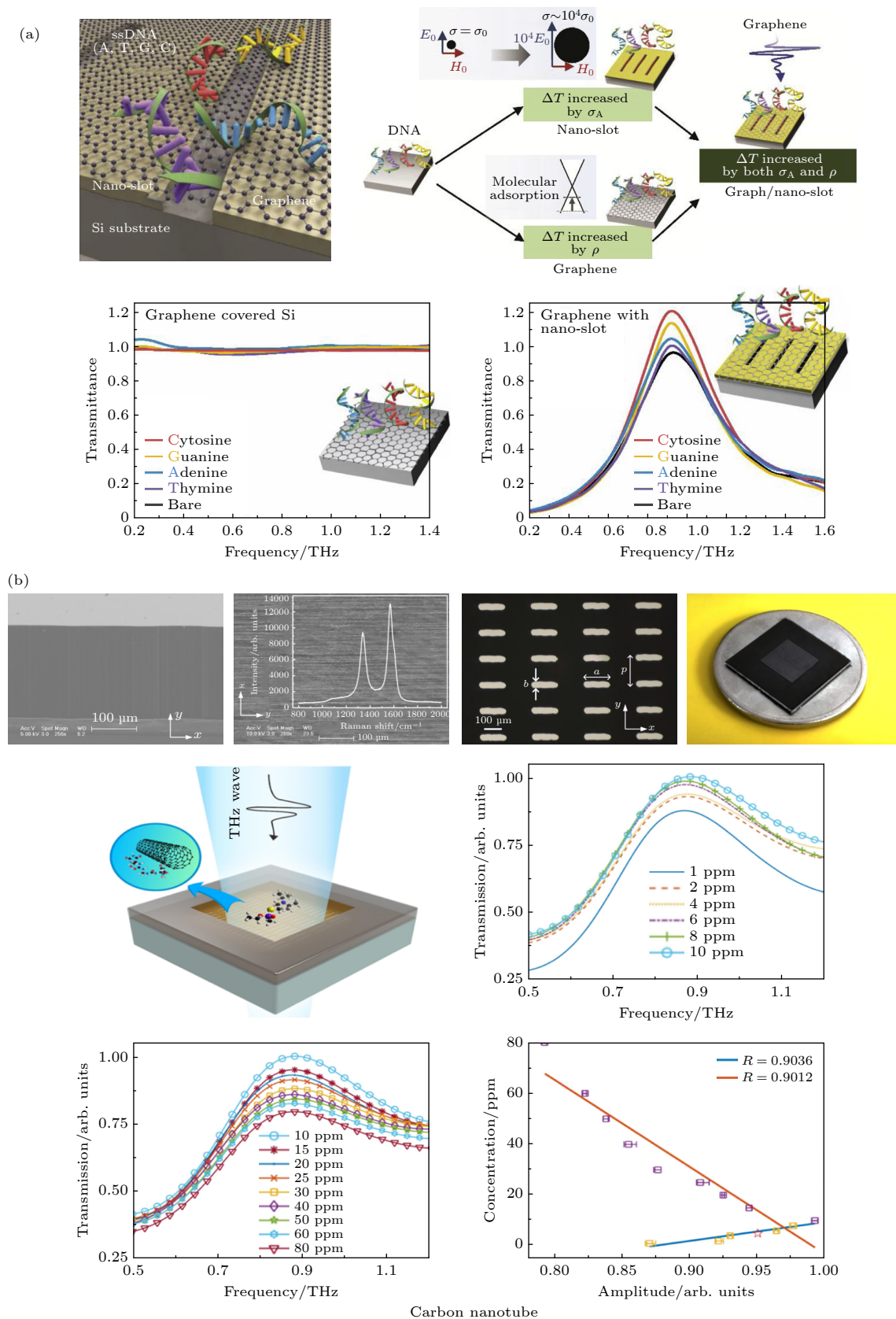


图4 碳基太赫兹超材料传感器 (a) 石墨烯复合纳米槽基太赫兹超材料, 用于识别单链 DNA (ssDNA)^[181]; (b) 一种碳纳米管超材料, 可用于农药浓度检测^[138]

Fig. 4. Carbon-based terahertz metamaterial sensors: (a) Graphene composite nanoslot-based terahertz metamaterial for ssDNA detection^[181]; (b) a carbon nanotubes metamaterial which can be used for pesticide concentration detection^[138].

备了一种由单壁碳纳米管 (SWCNT) 薄膜的切割线阵列组成的超灵敏分子传感器, 可实现对葡萄糖、乳糖和毒死蜱分子的高灵敏检测. 所提出的碳纳米管超材料传感器针对上述三种物质的检测极限值分别为 30, 40 和 10 ng/mL, 比金属基超材料高出 2 个数量级. 这种超高的检测极限归因于所制备 SWCNT 薄膜的高电导率特性, 以及碳纳米管对目标待测物的有效吸附. 除此之外, 2020 年, Wang 等^[138] 利用低压化学气相沉积 (LP-CVD) 制备了一种均匀性和取向性良好的超顺排碳纳米管薄膜, 如图 4(b) 所示. 该工作在硅衬底上构建了一种支持表面等离子体激元 (SPPs) 的太赫兹超材料, 实现了痕量农药浓度的检测. 当不同浓度梯度的 2, 4-D 或毒死蜱溶液滴加在超材料表面时, 其太赫兹透射光谱的幅值随农药浓度改变发生了明显的变化. 实验结果显示, 农药浓度的变化与透射幅值之间呈现出两段线性关系, 临界值约为 10×10^{-6} (质量分数). 设计的器件具有质量分数达 2.0×10^{-9} 的最小灵敏度和 0.13% 的重复性测量误差.

从上述研究可以看出, 金属基超材料、全硅超材料、石墨烯超材料、碳纳米管超材料等太赫兹超材料传感检测技术都依托于超材料对入射电磁场的局域化增强作用, 使传感检测器件可以感知表面散落的微量生物化学物质. 虽然传感的物理机理相同, 但新型结构和新的技术不断出现, 不断出现的新型材料与超材料相结合, 极大丰富了太赫兹超材料传感检测技术的研究, 同时也兼顾了超材料结构、材料选择与待测物之间的适配性, 不断增强了对器件的传感检测能力与实际应用价值. 然而, 这些方法往往只能定量检测待测物的量, 并不具备特异性识别功能. 作为太赫兹超材料传感检测技术的一个重要发展方向, 特异性识别功能的实现将在下一节介绍.

4 与新技术结合的太赫兹超材料生物化学传感检测技术进展

4.1 太赫兹超材料生物化学特异性检测技术

碳水化合物在大多数生物体内对细胞间通信和能量代谢起到关键作用, 一种可以区分不同糖类的特异性检测具有极大的实际应用价值. Lee 等^[182] 从光谱特异性角度出发, 利用金属狭缝天线在

0.5—2.5 THz 范围内实现了对不同种类碳水化合物的区分和定量检测. 由于分子构成结构不同, 葡萄糖、半乳糖、甘露糖、果糖、麦芽糖、蔗糖、纤维素等碳水化合物在 0.5—2.5 THz 范围内的指纹谱线具有不同的共振响应. 尽管通过这种方式可以对不同类型的糖分加以区分, 然而这种测量指纹谱需要的待测物的量并不符合痕量检测的特性. 因此, 将不同的碳水化合物的指纹谱特性与超材料设计结合起来, 针对不同糖分的共振峰进行不同几何参数特性的超材料设计, 使超材料的共振峰与能代表该种类糖分的共振峰的频率位置一致. 从图 5(a) 中归一化的透射光谱可以看出, 针对左旋葡萄糖指纹谱共振特性设计的葡萄糖狭缝超材料器件, 其透射幅值与共振频率在葡萄糖浓度发生改变后能产生极大的光谱偏移量, 而使用相同结构参数设计的器件对蔗糖和纤维素进行检测时, 光谱偏移量下降不明显, 且葡萄糖、蔗糖、纤维素表现出不同的偏移速率. 依据光谱进行超材料设计从待测物光谱特性的角度出发, 能够区分微量待测物物理化学特性上表现出的特异性. 然而这种特异性识别具有局限性, 只能在几种光谱特性已知且具有较好共振特异性的物质中进行区分, 并不能针对性地识别出特定的待测物^[183,184]. 如果不同的待测物具有相似的指纹谱特性, 从光谱角度设计的超材料难以区分这两种不同的物质, 并且这种依据物质指纹谱共振来进行超材料设计并不能确定提升传感检测性能. 例如, 2016 年, Xu 等^[185] 使用一种由方形金属贴片阵列组成的超材料并选取果糖和 L-组氨酸作为待测物分析了目标吸收峰与超材料共振峰之间的关系, 如图 5(b) 所示. 在 0.78—0.95 THz 频率范围内果糖无任何明显的吸收峰, L-组氨酸在约 0.78 THz 处有一个强吸收峰, 吸收系数高于果糖, 在此频率范围内果糖的折射率高于 L-组氨酸. 利用共振频率为 0.78 THz 的超材料对两者进行传感测试, 发现果糖的频移大于 L-组氨酸, 即果糖的传感灵敏度更高, 其次, 再用共振频率为 0.86 THz 的超材料进行验证, 测得果糖的吸收系数和折射率均大于 L-组氨酸, 依然得到果糖的灵敏度大于 L-组氨酸的结果, 表明在这种情况下折射率可能是影响传感灵敏度的主要因素. 这种基于光谱的特异性检测技术实际上是传统太赫兹超材料传感检测技术的一种拓展, 通过光谱或光谱变化的差异性, 可在一定范围内区分不同的待测物种类, 但是并不能识别

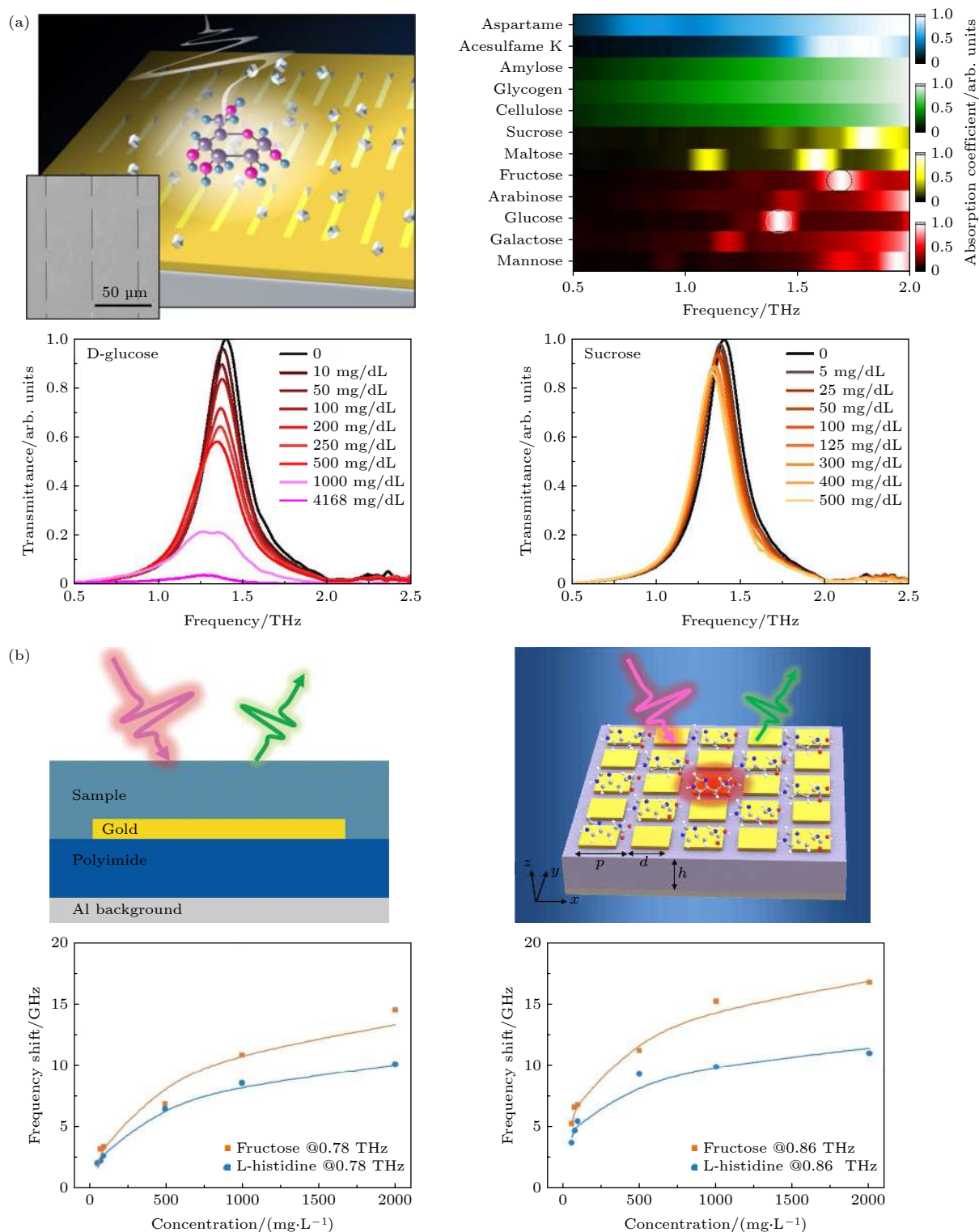


图5 基于指纹光谱的太赫兹超材料传感器 (a) 利用金属狭缝天线对不同种类碳水化合物进行区分和定量检测^[182]; (b) 用于检测果糖和L-组氨酸的金属超材料^[185]

Fig. 5. Terahertz metamaterial sensor based on fingerprint spectrum: (a) Using nano-antenna array to distinguish and quantitatively detect different types of carbohydrates^[182]; (b) metal-based metamaterials for detection of fructose and L-histidine^[185].

出待测物的生物化学特性. 然而, 上述工作为实现太赫兹超材料特异性检测提供了一种新的解决思路, 同时也进一步说明建立样品在太赫兹范围内

指纹谱库的重要性.

太赫兹超材料能够与生物组织发生非破坏性和无害的相互作用, 为快速感染诊断、低成本检测

等应用提供了强大的平台. 然而, 特异性的生物化学识别是必不可少的, 在多数情况下, 基于超材料的太赫兹传感技术往往只能定量地检测待测物的浓度、剂量等定量指标, 不能精准区分不同待测物种类, 实现特异性识别. 同时, 作为影响太赫兹超材料检测器件性能的一个重要因素, 待测物与超材料增强场区域的重合体积将极大影响器件的检测性能. 而与特异性抗体结合的太赫兹超材料传感技术, 为解决上述问题提供了一个可行的技术路线^[186–191]. 通过太赫兹技术、超材料设计加工以及生物化学分子修饰等多学科技术的交叉, 将能俘获特定待测物的特异性抗体结合到超材料增强场区域上, 不但增强了太赫兹波与物质相互作用, 而且实现了对不同生物化学分子、细胞、蛋白的特异性检测功能.

2014 年, Park 等^[192] 用大肠杆菌抗体修饰超材料的表面并开展了在水环境中进行的大肠杆菌特异性检测研究, 如图 6(a) 所示. 将超材料衬底浸入 3-氨丙基三甲氧基硅烷 (APTS): 甲苯 (2:1000) 溶液中进行表面功能化后, 并浸泡在大肠杆菌抗体溶液中 3 h, 使超材料表面与大肠杆菌抗体结合. 表面固定上对大肠杆菌特异性识别的抗体后, 待测物溶液中的大肠杆菌与超材料表面上结合的抗体之间形成连接, 在水环境中吸附着大肠杆菌样本. 经表面功能化修饰后的超材料在俘获大肠杆菌后产生了 23 GHz 共振光谱频率移动. 然而, 未进行表面抗体修饰的对照组不能产生明显的频率位置移动, 这说明将待测物俘获到共振增强的关键区域内将极大影响器件的检测性能. 此外, 从实验和仿真结果可观察到共振频率的移动强烈地依赖于位于间隙区域的细菌的数量和待测物的介电常数. 这一结果说明了表面特异性抗体修饰对检测性能提升的重要作用.

Wu 等^[186] 利用生物素与十八硫醇 (ODT, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{SH}$) 的自发固定以及 ODT 在金表面的自组装, 在金属超材料的表面上形成了排列紧密的 ODT-生物素复合物. 当链霉亲和素-琼脂糖 (SA) 分子与功能化表面接触时, 生物素将与 SA 发生特异性结合, 将 SA 束缚在超材料表面, 形成可观测到的斑点. 该超材料在 0.5—2.5 THz 范围内具有两个共振模式, 包括低频 LC 谐振以及高频偶极子谐振. 两种模式都适用于 SA 的检测, 其中高频模

式具有更高的灵敏度. 在衬底材料为硅 ($n = 3.4$) 的情况下进行传感分析, 低频模式发生 0.7 GHz 的频移, 高频模式发生 2.77 GHz 的频移; 当衬底材料为石英 ($n = 2$) 时再次进行传感分析, 其低频模式移动 1.58 GHz, 高频模式移动 6.76 GHz. 与低频模式对比可看出, 高频模式具有更高的灵敏度. 此外, 使用低折射率衬底代替高折射率衬底也可以有效地提高器件传感的灵敏度.

2017 年, Ahmadivand 等^[193] 设计了一种如图 6(b) 所示的由非对称开口谐振环为单元结构的超材料器件, 并分别选取铁 (Fe) 和钛 (Ti) 两种材料作为单元结构中的磁谐振器和电谐振器. 由于耦合谐振器效应, 铁的磁性有助于增强等离子体结构中心块的共振磁场, 中间的矩形钛充当偶极子头尾振荡的子午线, 进而可以获得高 Q 值的谐振峰. 将寨卡病毒包膜蛋白 (ZIKV) 抗体在磷酸盐缓冲液中沉积到超材料样品传感区域后, 对不同浓度的 ZIKV 包膜蛋白进行了检测, 光谱响应测得检测限约为 24 pg/mL, 灵敏度为 6.47 GHz/log(pg/mL). 同时分析了该传感器的寿命以及重复性, 经验证其传感性能可在三天内保持可靠.

除了在超材料表面做功能化抗体修饰外, 将抗体修饰的金纳米颗粒 (GNPs) 引入超表面来实现特异性检测的方法可以使用更少的待测样品来实现高灵敏度传感. 表皮生长因子受体 (EGFR) 是一种在多种癌症病发过程中起重要作用的跨膜蛋白, 对 EGFR 的检测具有重要的现实意义. 2021 年, Liu 等^[194] 用 EGFR 抗体对 GNPs 进行修饰, 并滴加在设计好的蝴蝶结阵列太赫兹超材料生物传感器表面上, 如图 6(c) 所示. 实验结果证明, 与只对超表面进行抗体功能化相比, GNPs 的引入可以带来更大的频移. 该器件可以快速、灵敏地检测 EGFR, 同时能够快速、准确地检测 EGFR 相关肿瘤. 此外, 还分析了 GNPs 尺寸对传感灵敏度的影响, 在一定范围内, 其直径越大带来的传感增强越明显.

与光谱特异性的实现方式相比, 增加特异性抗体修饰虽然增加了器件加工制备的流程, 但也通过分子间的结合实现了特异性识别功能, 同时还进一步加强了待测物与增强场的结合. 但在一些特殊待测物的识别中, 由于修饰抗体不能长时间保存, 因此需要在器件修饰特异性抗体后尽快使用, 这无疑也限制了其实际应用的发展.

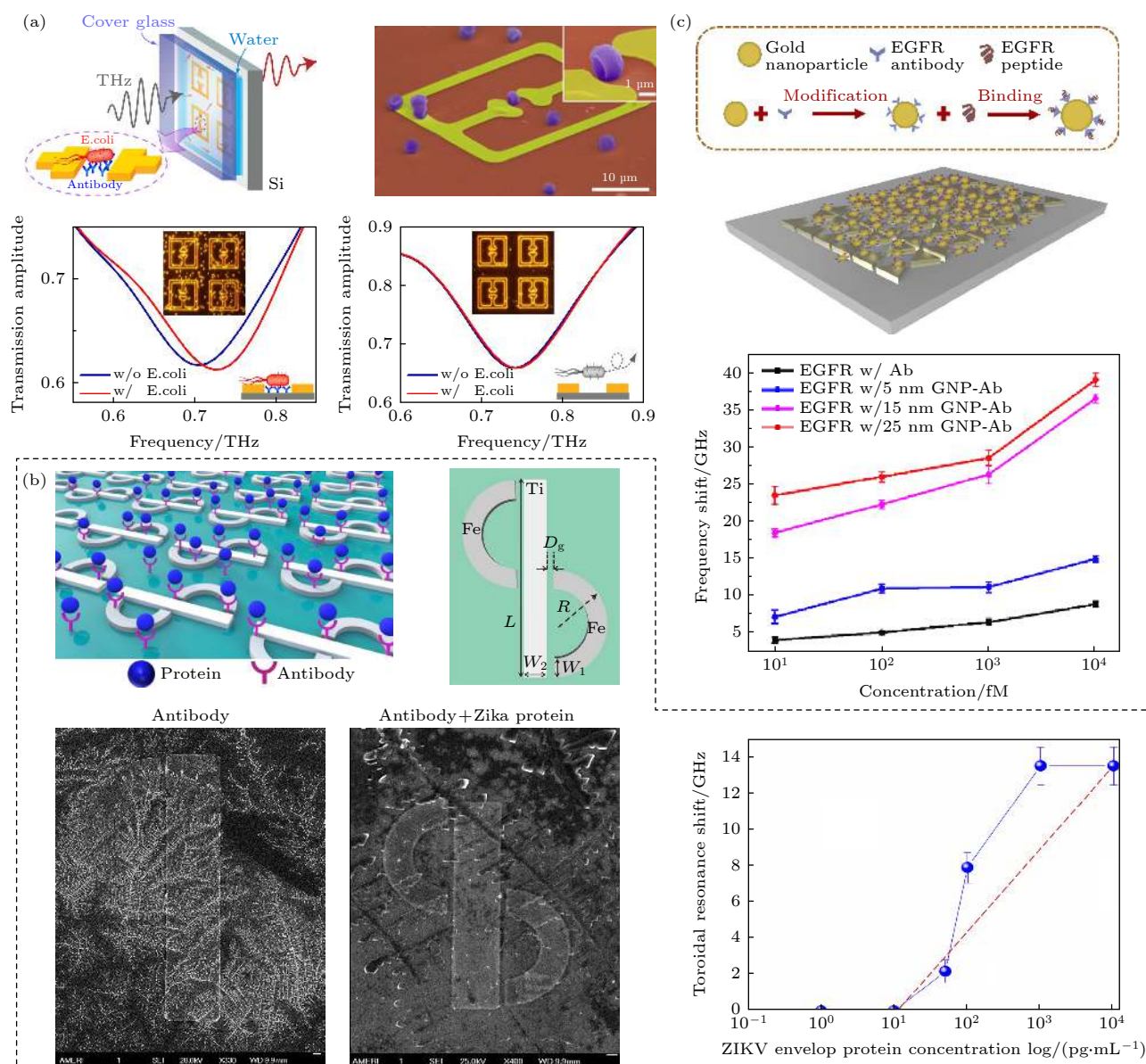


图6 与抗体结合的太赫兹超材料传感器 (a) 使用大肠杆菌抗体做表面修饰的超材料, 实现在水环境中对大肠杆菌进行特异性检测^[192]; (b) 用于特异性检测 ZIKV 的超材料^[193]; (c) 将抗体修饰的 GNPs 引入超材料来实现 EGFR 的特异性检测^[194]

Fig. 6. Terahertz metamaterial sensor combined with antibody: (a) Specific detection of *E. coli* in water environment realized by metamaterial with surface modification of *E. coli* antibody^[192]; (b) metamaterial for the specific detection of ZIKV^[193]; (c) antibody-modified GNPs are introduced into the metamaterial to achieve specific detection of EGFR^[194].

4.2 与微流控结合的太赫兹超材料传感检测技术

由于水汽对太赫兹波的强烈吸收, 太赫兹传感器通常仅限于干燥或部分水化的样品, 这意味着如何减少液体待测样品是发展太赫兹生物传感应用的一个重要方向. 微流体因其液体的使用量少、严格的流体约束和精确的微尺度流体控制避免了这一缺点. 由于这些优异的特性, 微流控芯片可以作为一种极具前景的辅助手段引入到太赫兹生物传感器的设计中. 将被检测的生物分子 (蛋白质、

RNA、DNA 等) 溶解在液体样品中, 通过微流控技术注入集成了微流控芯片的太赫兹传感器可以克服太赫兹频率下的强吸水性, 有利于在水环境中进行传感^[195–206].

Shih 等^[207] 通过将二氧化硅通道与超材料谐振器集成, 将待测液体限制在纳米空间区域内, 提出了一种工作在水环境下的太赫兹生物化学传感器. 设计的开口环谐振器 (SRR) 和 Fano 谐振器如图 7(a)–(c) 所示, 并使用醇水混合物和三磷酸腺苷 (ATP) 适配验证了传感能力. 实验发现, 随着

乙醇浓度的增加, 共振频率蓝移. SRR 谐振器从纯乙醇溶液到水的谐振频率偏移为 60.37 GHz, Fano 谐振腔的谐振频率偏移为 53.05 GHz. 随着 ATP 浓度的增加, ATP 适配体功能化后的传感器的共振频率不变, 透射幅值减小. 当 ATP 浓度为 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 时, 透射差值接近于 0, 当 ATP 浓度增加到 $10^5 \mu\text{mol/L}$ 时, 透射差值逐渐达到 0.0465. 此外, Hu 等^[195] 提出并制作了一种基于超材料吸收器的新型微流体太赫兹传感器. 采用双功能微流体通道设计, 将通道集成在金属微结构阵列-介质-金属 (MDM) 超材料吸收器内部作为间隔体, 预测灵敏度可达 3.5 THz/RIU . 与传统的仅表面暴露于待测物的传感器相比, 其共振场与待测物的重叠显著扩大, 从而提高了灵敏度. 实验中使用空气 ($n_{\text{air}} = 1.00$)、乙醇 ($n_{\text{ethanol}} = 1.6$)、葡萄糖 ($n_{\text{glucose}} = 2.1$) 作为待测物, 在较宽的折射率范围内所测得的各种待测物的频率偏移与仿真结果符合较好, 这种超材料集成的微流体传感器可以扩展到其他频率范围, 在生物传感和化学物质检测方面具有广阔的应用前景. 为实现简单、无标记、实时、特异的太赫兹生物传感, Zhou 等^[206] 将石墨烯与太赫兹超表面结合到微流体单元中, 用于高灵敏生物传感. 设计的太赫兹石墨烯-超表面微流控平台可以有效减小样品溶液体积, 并增强生物分子与太赫兹波的相互作用, 从而提高灵敏度. 从微流控单元、超表面微流控单元和石墨烯微流控单元三种微流单元的

实验结果发现, 基于石墨烯-超表面太赫兹混合微流控器件的传感灵敏度更高. 此外, 在石墨烯超表面上修饰特定的适配体, 可以特异性识别食源性病原体大肠杆菌 O157:H7 的 DNA 序列, 成功实现了 100 nmol/L 的 DNA 短序列检测. Geng 等^[208] 为克服太赫兹频段的吸水性, 提高太赫兹生物传感器的灵敏度, 制备了两种集成微流控的太赫兹超材料生物传感器, 如图 7(d) 所示, 用于早期肝癌生物标志物甲胎蛋白 (AFP) 和谷氨酰胺转移酶同工酶 II (GGT-II) 的检测. 双间隙超材料对 GGT-II 和 AFP 的共振频率偏移量分别为 19 GHz (5 mu/mL) 和 14.2 GHz ($0.02524 \mu\text{g/mL}$), 与仿真结果一致. 结果表明了超材料在痕量癌症生物标志物生物化学传感中的能力和重要性. 此外, 对于特定的癌症生物标志物, 可以通过优化超材料结构和降低衬底的介电常数来进一步提高其灵敏度. 这种方法对于早期癌症分子的特殊识别具有一定的潜力.

与微流控结合的太赫兹超材料检测技术作为一个新兴的研究领域, 促进了低能量太赫兹波在水环境化学和生物传感中的应用, 为无标记、无损分子研究开辟了新的研究领域, 对生物、医药等领域目标生物物质识别具有重要意义. 不仅如此, 微流通道也能够为修饰的特异性抗体提供保护, 增加其存放时间. 同时, 将分立的特异性修饰微流通道结合在同一片超材料上也可以为多种类待测物、复杂待测物的多通路同时检测提供一种可行方案.

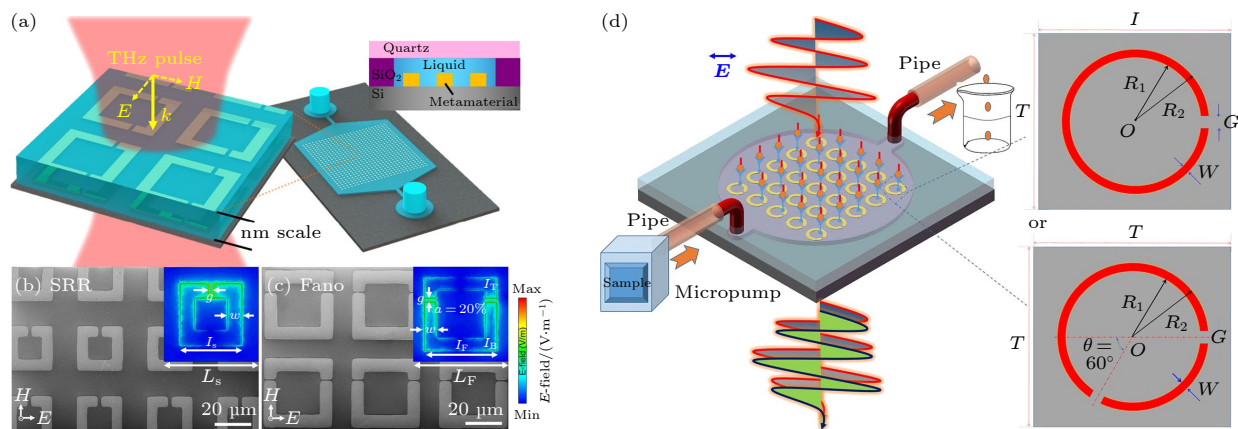


图 7 集成微流体的太赫兹超材料生物传感器 (a) 纳米流体太赫兹超材料传感器用于醇水混合物和三磷酸腺苷 (ATP) 检测^[207]; 用 SRR (b) 和 Fano 谐振器 (c) 制作的 THz 超材料芯片的扫描电子显微镜图像及模拟电场分布^[207]; (d) 集成微流体的太赫兹超材料生物传感器用于早期肝癌生物标志物检测^[208]

Fig. 7. THz metamaterials biosensor chip integrated with microfluidics. (a) Nanofluidic THz metamaterial sensor and its cross-sectional device structure for alcohol-water mixture and adenosine triphosphate (ATP)^[207]. Scanning electron microscopic image of the fabricated THz metamaterial chip with SRR (b) and Fano resonator (c) and their simulated electric field distribution^[207]. (d) THz metamaterials biosensor chip integrated with microfluidics for liver cancer biomarker testing^[208].

4.3 太赫兹超材料生化传感检测新技术

从太赫兹超材料自身共振角度考虑, 为获得更加出色的传感检测性能, 新结构与新型材料的超材料器件被不断提出; 从待测物与共振增强场结合角度来说, 使用特异性抗体对超材料表面进行表面功能化, 使用微流控结构, 亦或是二者结合都极具针对性地解决了太赫兹超材料应用传感检测领域的几个重要问题. 而在一些太赫兹超材料传感检测的工作中, 为解决一些针对性的问题采用了一些新奇的方法或使用了一些新技术手段, 为该领域进一步发展提供了新的思路, 本节将对这些新方法进行综述.

类似于使用微流控技术解决液态环境检测问题, 2021 年, Zhou 等^[209] 制备了一种分子特异性太赫兹超材料生物传感器 (如图 8(a) 所示), 用水凝胶代替了微流控芯片, 可用于水环境中人 α -凝血酶 (h-TB) 的灵敏、无标记和定量检测. 该传感器主要由两部分组成: 响应 h-TB 的适配体水凝胶和三乙氧基硅烷预处理的太赫兹超材料. 将适配体及其互补序列接枝到亚甲基双丙烯酰胺交联线性聚丙烯酰胺聚合物上, 制备具有亲水性和不溶性多孔网络结构的适配体水凝胶, 再将适配体水凝胶紧密固定在具有均匀结构的硅烷化太赫兹超材料上, 使设计的器件结构可以迎合水环境检测需求. 同时, 由于水凝胶中适配体的存在, 该传感器对实际血清样品检测具有显著的特异性和良好的灵敏度, 在人血清基质中的检测限可达 0.40 pmol/L. 由此可见, 使用功能化水凝胶作为液态环境检测的策略可以作为一个典型案例为开发适用于现场应用和临床诊断的分子特异性太赫兹生物传感器提供新的途径.

Zhang 等^[210,211] 在利用手性太赫兹超材料对氨基酸溶液进行定量检测和手性检测的工作中把太赫兹波一个重要参数——偏振状态引入到传感检测领域. 在这项工作中, 将表征太赫兹极化状态的四个重要信息作为手性氨基酸溶液传感的数据依据, 包括表征极化状态转换的极化椭圆角 (PEA) 和极化转换角度 (PRA). 在如图 8(b) 所示的实验中, 测量了反射式螺旋形金属图样超材料的偏振特性: 圆二色性 (CD) 和旋光性 (OA) 光谱. 通过不同浓度的氨基酸水溶液处理手性超材料后, 由于手性分子和水环境的存在, 使得设计的手性超材料对

太赫兹的偏振响应特性发生改变, 从 PEA, PRA, CD, OA 光谱的变化中即可定量检测氨基酸水溶液的浓度, 并提升传感的灵敏度. 此外, 在使用圆偏振太赫兹波激励情况下, 通过对超材料手性谱的分析, 可以定性区分 *D*-脯氨酸和 *L*-脯氨酸两种镜像对映体, 即区分分子的手性. 这种新的太赫兹传感方法提高了低浓度溶液样品的检测灵敏度, 增强了待测物的光学手性响应. 引入偏振转换特性的太赫兹超材料传感技术同样可以扩展到其他手性生物化学物质溶液的区分, 并为太赫兹超材料传感检测技术提供了一种新型测试平台搭建方式. 同时, 较传统方式的太赫兹超材料共振光谱分析, 偏振检测获得了更多有关待测物的信息.

Duan 等^[212] 提出并制备了一种以空气为介质层的太赫兹超材料完美吸收器. 通常, 超材料吸收器由谐振器图样、介质层、底部金属背板三层构成, 而在这项工作中, 通过倒装工艺与窗口区的结合, 巧妙地制备出介质层为空气的超材料吸收器. 这使得该器件不需额外地引入微流通道, 即可提供微量溶液存储空间, 此外, 由于介质层的缺失, 这种超材料吸收器共振的品质因子提高了约 3 倍, 为实现传感检测应用提供了一种既便捷又独特的优势.

此外, 从获取信息量的角度考量, 通过成像方式也可实现生物传感检测, 不仅极大增加了进行诊断的数据量, 而且也丰富了数据来源. Lee 等^[213] 将苹果皮贴合在超材料表面上进行成像测试, 反射成像的结果发现, 滴有灭多威农药的果皮区域内呈现出明显的斑点. 这种反射成像方式提出了一种新型的不提取农药残留的无损检测方法, 更迎合快速无损的检测方式. 2021 年, Lee 等^[214] 通过纳米尺度的缝隙阵列对入射太赫兹波进行局域化和增强, 对小鼠脑组织、指纹等生物标本的太赫兹成像, 无需任何标记, 边界信息更清晰, 提高了成像的对比度, 并通过这种方法识别了小鼠脑部淀粉积累的区域.

表 1 列举了近几年不同研究工作中实现的太赫兹超材料生物化学传感检测技术的性能和特点, 包括构成太赫兹超材料的核心材料、实现功能、实现传感检测功能概念等. 从表 1 可以看出, 基于太赫兹超材料的生物化学传感检测技术呈现出向特异性识别、痕量高灵敏传感检测方向的发展趋势, 并逐步与越来越多的新技术、新方法结合, 具有成为一种高效、无标签、低成本的实用方法并进行商业化的强大潜力.

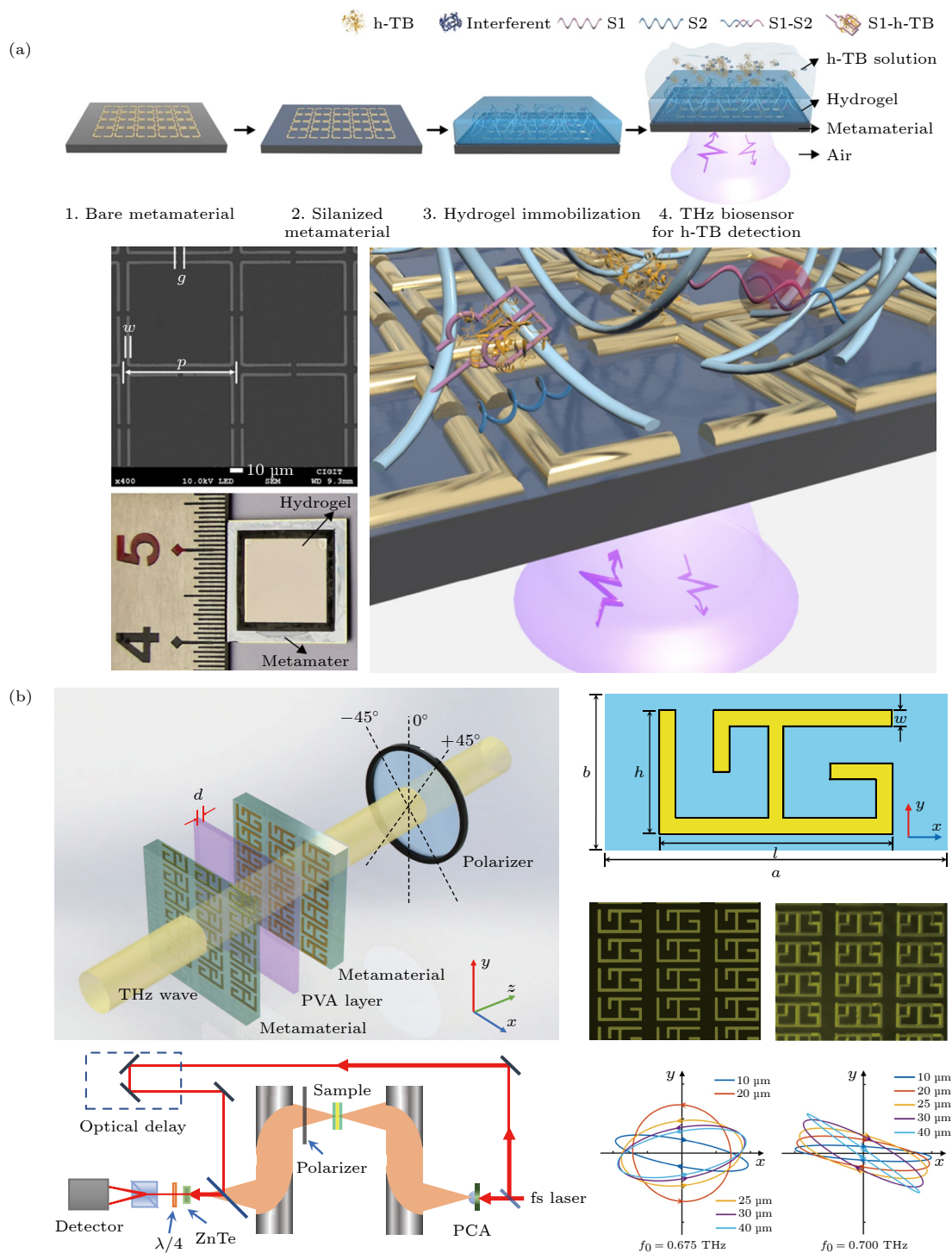


图 8 太赫兹超材料生化传感检测技术中的新方法 (a) 利用适配水凝胶功能化太赫兹超材料制成的分子特异性太赫兹生物传感器^[209]; (b) 应用于太赫兹偏振转换和薄膜厚度检测的双层手性超材料^[210]

Fig. 8. New methods in terahertz metamaterial biochemical sensing and detection: (a) Molecule-specific THz biosensor was fabricated from an aptamer hydrogel-functionalized THz metamaterial^[209]; (b) double-layer chiral metamaterial for terahertz polarization conversion and film thickness detection^[210].

基于更广阔的光谱范围, 越来越多的新技术和跨学科技术不断与超材料传感检测技术交叉融合. 新的光谱解析方式、传感检测手段、多偏振方向及成像等获取更多光谱信息的方法不断为超材料传感

检测领域添砖加瓦^[215]. 同时, 深度学习、人工智能等数据分析手段为进行待测物定性、定量检测提供了更加精准、可行的数据分析结果^[216]. 这些技术都有望扩展到太赫兹波段, 并表现出巨大的应用潜力.

表 1 各种太赫兹超材料生物化学传感器对比
Table 1. List of various THz metamaterial biochemical sensors.

传感检测实现方式	核心材料	功能	性能	文献
直接滴加	金属	黄曲霉毒素B1和B2	最小剂量为5 μL	[167]
滴加-干燥	金属	牛血清蛋白浓度检测	最低检测浓度为0.1 mg/mL, 17.6 mg/mL 浓度引起的频移量为137 GHz	[141]
滴加-干燥	全金属结构	牛血清蛋白检测	灵敏度为72.81 GHz/(ng/mm ²), 检测限为0.035 mg/mL	[70]
滴加-干燥	硅	毒死蜱浓度检测	最低浓度20 ppt	[140]
滴加-干燥	碳纳米管	2, 4-D 和毒死蜱浓度检测	最低检测量10 ng, 灵敏度为 1.38×10^{-2} /ppm (2, 4-d) 2.0×10^{-3} /ppm (毒死蜱)	[138]
特异性抗体修饰	金属	恶性神经胶质瘤细胞检测	最大灵敏度248.75 kHz/(cell mL ⁻¹)	[57]
特异性抗体修饰	金属	癌胚抗原浓度的检测	检测限为0.1 ng/mL	[37]
微流通道	金属	乙醇-水混合物浓度检测	124.3 GHz/RIU	[205]
衰减全反射	金属	水环境蔗糖溶液浓度检测	最低检测浓度为0.03125 mol/L	[168]
使用石墨烯-超表面 混合结构, 微流通道-特异性结合	石墨烯	DNA检测	100 nmol/L DNA 溶液	[206]
特异性适体水凝胶	金属	水环境特异性h-TB检测	检测限为0.40 pmol/L	[209]
金纳米颗粒-RCA	金属	金黄色酿脓葡萄球菌	检测限为0.08 pg/mL	[188]
石墨烯超表面 手性传感	石墨烯	禽流感病毒检测	对H1N1, H5N2, N9N2三种不同类型 禽流感病毒特异性识别	[180]
手性传感	金属	纳米颗粒浓度	灵敏度为5.5 GHz% ⁻¹	[204]

5 总结与展望

近年来, 超材料由于对光物质相互作用的明显增强作用成为太赫兹传感检测技术研究领域中备受青睐的对象. 以超材料构成材料为出发点, 开展了不同基底、不同结构超材料传感检测性能的研究工作, 检测对象从相对较小的农药分子残留覆盖到细胞结构组织, 极大地丰富了相关研究成果, 进一步明确了影响传感检测性能的几大因素. 目前, 基于超材料的太赫兹超材料传感检测技术主要有两方面进一步提升的需求: 一是不断优化超材料共振单元结构设计, 合理规划共振增强区域, 并根据预期性能合理选择金属基、全硅、石墨烯、碳纳米管超材料等不同的构成材料来获取更优异的光谱共振特性; 二是通过表面功能化特异性抗体、微流通道等方式优化待测物与超材料之间的有效结合. 而从器件层面看的待测物与场增强区域的有效结合、器件对目标物质的俘获等要素, 和从超材料自身角度看的增强区域大小、共振 Q 值和共振特性等因素之间表现出相互制衡、相互影响的关系. 因此, 为了提升传感性能, 既可以通过不断优化超材料共

振特性, 也可以通过改变被测物与超材料的结合方式, 且要考量不同要素之间的相互影响. 此外, 特征光谱和特异性抗体两种技术路线也为日益增长的特异性检测需求提供了进一步的技术方案.

近年来涌现出许多新结构、新材料、新机制并与太赫兹超材料检测技术相融合, 进而涌现出一系列全新传感检测方案, 这一领域的研究工作越来越需要多学科技术的相互融合来促进其向实际应用的进一步发展, 将太赫兹超材料检测能力的研究推向包含物理、化学、生物、器件、算法的全新高度. 具备优异共振性能的超材料以及在其他波段出现的新型光谱分析技术、数据分析新算法、深度学习与人工智能对数据的深入挖掘将成为未来太赫兹超材料生化传感检测的重要发展方向, 这将会更加促进太赫兹超材料在生物物理、器件性能及应用方面的蓬勃发展.

参考文献

- [1] Tonouchi M 2007 *Nat. Photonics* **1** 97
- [2] Seo M, Park H R 2020 *Adv. Opt. Mater.* **8** 1900662
- [3] Danciu M, Alexa-Stratulat T, Stefanescu C, Dodi G, Tamba B I, Mihai C T, Stanciu G D, Luca A, Spiridon I A, Ungureanu L B 2019 *Materials* **12** 1519

- [4] Hua C, Chen T H, Tseng T F, Lu J T, Sun C K 2011 *Opt. Express* **19** 21552
- [5] Yao Z H, Huang Y Y, Zhu L P, Obratsov P A, Du W Y, Zhang L H, Xu X L 2019 *Nanoscale* **11** 16614
- [6] Wang Y Y, Chen L Y, Xu D G, Chen T N, Feng H, Yao J Q 2019 *Acta Opt. Sin.* **39** 0317002 (in Chinese) [王与焯, 陈霖宇, 徐德刚, 陈图南, 冯华, 姚建铨 2019 *光学学报* **39** 0317002]
- [7] Gong A, Qiu Y, Chen X, Zhao Z, Xia L, Shao Y 2019 *Appl. Spectrosc. Rev.* **55** 1
- [8] Shi W, Wang Y Z, Hou L, Ma C, Yang L, Dong C G, Wang Z Q, Wang H Q, Guo J, Li J 2020 *J. Biophotonics* **14** e202000237
- [9] He M X, Chen T 2012 *J. Electr. Measur. Instr.* **26** 471 (in Chinese) [何明霞, 陈涛 2012 *电子测量与仪器学报* **26** 471]
- [10] He M X, Guo S 2012 *J. Electr. Measur. Instr.* **26** 663 (in Chinese) [何明霞, 郭帅 2012 *电子测量与仪器学报* **26** 663]
- [11] Kitagami H, Kondo S, Hirano S, Kawakami H, Tanaka M 2007 *Pancreas* **35** 42
- [12] Cao Y, Guo T, Wang X, Sun D, Ran Y, Feng X, Guan B O 2015 *Opt. Express* **23** 27061
- [13] Trepanier M, Zhang D M, Filippenko L V, Koshelets V P, Anlage S M 2019 *AIP Adv.* **9** 105320
- [14] Cao Y, Wang X D, Guo T, Ran Y, Feng X H, Guan B O, Yao J P 2017 *Sens. Actuators. B* **245** 583
- [15] Kim H Y, Sato S, Takenaka S, Lee M H 2018 *Sensors* **18** 2933
- [16] Bahar A A M, Zakaria Z, Arshad M K M, Alahnomi R A, Abu-Khadrah A I, Sam W Y 2019 *Int. J. RF Technol. Res. Appl.* **29** e21801
- [17] Bahar A A M, Zakaria Z, Arshad M K M, Isa A A M, Dasril Y, Alahnomi R A 2019 *Sci. Rep.* **9** 5467
- [18] Pandit N, Jaiswal R K, Pathak N P 2020 *Electron. Lett.* **56** 185
- [19] Bunaciu A A, Hoang V D, Aboul-Enein H Y 2015 *Crit. Rev. Anal. Chem.* **45** 156
- [20] Jin T, Lin P T 2018 *IEEE Conference on Lasers and Electro-Optics (CLEO)* San Jose, California, USA, May 13–18, 2018 p18024339
- [21] Zhao Y, Lu Y F, Zhu Y K, Wu Y C, Zhai M Y, Wang X, Yin J H 2019 *Infrared Phys. Technol.* **98** 236
- [22] Chen G C, Cao Y H, Tang Y X, Yang X, Liu Y Y, Huang D H, Zhang Y J, Li C Y, Wang Q B 2020 *Adv. Sci.* **7** 1903783
- [23] Aydin K, Ferry V E, Briggs R M, Atwater H A 2011 *Nat. Commun.* **2** 517
- [24] Ding L J, Jiang D, Wen Z R, Xu Y H, Guo Y S, Ding C F, Wang K 2020 *Biosens. Bioelectron.* **150** 111867
- [25] Li F, Zhao Y J, Kong L Q, Liu M, Dong L Q, Hui M, Liu X H 2020 *Acta Opt. Sin.* **40** 229 (in Chinese) [李芬, 赵跃进, 孔令琴, 刘明, 董立泉, 惠梅, 刘小华 2020 *光学学报* **40** 229]
- [26] Zhang M, Jia Z H, Lv X Y, Huang X H 2020 *IEEE Sens. J.* **20** 12184
- [27] Zhang Y, Wang Q, Liu D M, Wang Q, Li T, Wang Z 2020 *Appl. Surf. Sci.* **521** 146434
- [28] Wang S, Wang M K, Liu Y C, Meng X Y, Ye Y, Song X W, Liang Z Q 2021 *Sens. Actuators, B* **326** 128808
- [29] Xia Y K, Chen T T, Zhang L, Zhang X L, Shi W H, Chen G Y, Chen W Q, Lan J M, Li C Y, Sun W M, Chen J H 2021 *Biosens. Bioelectron.* **173** 112834
- [30] Wang P, He M X 2020 *Conference on Infrared, Millimeter-Wave, and Terahertz Technologies VII* Electrical Network, October 12–16, 2020 p115590W
- [31] Herring G K, Hesselink L 2021 *Appl. Phys. Lett.* **118** 261105
- [32] Zhuang R Z, Wang X J, Ma W B, Wu Y H, Chen X, Tang L H, Zhu Haiming, Liu J Y, Wu L L, Zhou W, Liu X, Yang Y 2019 *Nat. Photonics* **13** 602
- [33] Toyama M, Mori T, Takahashi J, Iwahashi H 2018 *Radiat. Phys. Chem.* **146** 11
- [34] Dai X J, Sivasubramanian K, Xing L 2019 *Conference on Molecular-Guided Surgery-Molecules, Devices, and Applications V* San Francisco, California, USA, February 02–04, 2019 p1086218
- [35] Guilherme Buzanich A 2021 *X-Ray Spectrom.* **1** 1
- [36] Lu L, Sun M Z, Lu Q Y, Wu T, Huang B L 2021 *Nano Energy* **79** 105437
- [37] Lin S J, Xu X L, Hu F R, Chen Z C, Wang Y L, Zhang L H, Peng Z Y, Li D X, Zeng L Z, Chen Y, Wang Z Y 2021 *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* **27** 7
- [38] Hou L, Shi W, Dong C G, Yang L, Wang Y Z, Wang H Q, Hang Y H, Xue F 2020 *Spectrosc. Acta Pt. A-Molec. Biomolec. Spectr.* **246** 119044
- [39] Zhu Z J, Cheng C, Chang C, Ren G H, Zhang J B, Peng Y, Han J G, Zhao H W 2019 *Analyst* **144** 2504
- [40] Yang J, Tang C, Wang Y D, Chang C, Zhang J B, Hu J, Lu J H 2019 *Chem. Commun.* **55** 15141
- [41] Xiang Z X, Tang C X, Chang C, Liu G Z 2020 *Sci. Bull.* **65** 308
- [42] Yang L, Fan F, Chen M, Zhang X Z, Chang S J 2016 *Acta Phys. Sin.* **65** 080702 (in Chinese) [杨磊, 范飞, 陈猛, 张选洲, 常胜江 2016 *物理学报* **65** 080702]
- [43] Wang Y Y, Wang G Q, Xu D G, Jiang B Z, Ge M L, Wu L M, Yang C Y, Mu N, Wang S, Chang C, Chen T N, Feng H, Yao J Q 2020 *Biomed. Opt. Express* **11** 4085
- [44] Wu K J, Qi C H, Zhu Z, Wang C L, Song B, Chang C 2020 *J. Phys. Chem. Lett.* **11** 7002
- [45] Zhu Z J, Zhang J B, Song Y S, Chang C, Ren G H, Shen J X, Zhang Z C, Ji T, Chen M, Zhao H W 2020 *Analyst* **145** 6006
- [46] Tang C, Yang J, Wang Y D, Cheng J, Li X L, Chang C, Hu J, Lu J H 2021 *Sens. Actuators, B* **329** 129113
- [47] He M H, Zeng J F, Zhang X, Zhu X S, Jing C B, Chang C, Shi Y W 2021 *Opt. Express* **29** 8430
- [48] Li Y M, Chang C, Zhu Z, Sun L, Fan C H 2021 *J. Am. Chem. Soc.* **143** 4311
- [49] Su Y P, Zheng X P, Deng X J 2017 *J. Infrared Millimeter Terahertz Waves* **38** 972
- [50] Li Z J, Rothbart N, Deng X J, Geng H, Zheng X P, Neumaier P, Hubers H W 2020 *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **206** 104129
- [51] Shi C C, Ma Y T, Zhang J, Wei D S, Wang H B, Peng X Y, Tang M J, Yan S H, Zu G K, Du C L, Cui H L 2018 *Biomed. Opt. Express* **9** 1350
- [52] Yu M, Yan S H, Sun Y Q, Sheng W, Tang F, Peng X Y, Hu Y 2019 *Sensors* **19** 1148
- [53] Sheng W, Tang F, Zhang Z L, Chen Y P, Peng X Y, Sheng Z M 2021 *Opt. Express* **29** 8676
- [54] Wang Y Y, Wang G Q, Xu D G, Jiang B Z, Ge M L, Wu L M, Yang C A Y, Mu N, Wang S, Chen T N, Chang C, Feng H, Yao J Q 2020 *Conference on Infrared, Millimeter-Wave, and Terahertz Technologies VII* Electrical Network, October 12–16, 2020 p1155919
- [55] Wang Y Y, Sun Z C, Xu D G, Jiang Z N, Mu N, Yang C Y, Chen T, Fenh H, Yao J Q 2020 *Acta Opt. Sin.* **40** 208 (in Chinese) [王与焯, 孙忠成, 徐德刚, 姜智南, 穆宁, 杨川燕, 陈图南, 冯华, 姚建铨 2020 *光学学报* **40** 208]
- [56] Wu L M, Liao B, Xu D G, Wang Y Y, Ge M L, Zhang C N, Li J H, Sun Z C, Chen T N, Feng H, Yao J Q 2020 *J.*

- Infrared Millimeter Waves* **39** 553
- [57] Zhang J, Mu N, Liu L, Xie J, Feng H, Yao J, Chen T, Zhu W **2021** *Biosens. Bioelectron.* **185** 113241
 - [58] Duan F, Wang Y Y, Xu D G, Shi J, Chen L Y, Cui L, Bai Y H, Xu Y, Yuan J, Chang C **2019** *World J. Gastrointest. Oncol.* **11** 153
 - [59] Withayachumnankul W, Abbott D **2009** *IEEE Photonics J.* **1** 99
 - [60] Chen H T, Padilla W J, Zide J, Gossard A C, Taylor A J, Averitt R D **2006** *Nature* **444** 597
 - [61] Tao H, Padilla W J, Zhang X, Averitt R D **2011** *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* **17** 92
 - [62] Singh R, Cao W, Al-Naib I, Cong L Q, Withayachumnankul W, Zhang W L **2014** *Appl. Phys. Lett.* **105** 171101
 - [63] Yang Y M, Huang R, Cong L Q, Zhu Z H, Gu J Q, Tian Z, Singh R, Zhang S A, Han J G, Zhang W L **2011** *Appl. Phys. Lett.* **98** 121114
 - [64] Chen H T, Padilla W J, Cich M J, Azad A K, Averitt R D, Taylor A J **2009** *Nat. Photonics* **3** 148
 - [65] Horestani A K, Fumeaux C, Al-Sarawi S F, Abbott D **2013** *IEEE Sens. J.* **13** 1153
 - [66] Cao P F, Wu Y Y, Wang Z L, Li Y, Zhang J, Liu Q, Cheng L, Niu T M **2020** *IEEE Access* **8** 219525
 - [67] Taleb F, Al-Naib I, Koch M **2020** *Sensors* **20** 2265
 - [68] Karmakar S, Kumar D, Varshney R K, Chowdhury D R **2020** *J. Phys. D: Appl. Phys.* **53** 415101
 - [69] Wang J L, Wang X, Han D **2019** *J. Infrared Millimeter Waves* **38** 722
 - [70] Wang G Q, Zhu F J, Lang T T, Liu J J, Hong Z, Qin J Y **2021** *Nanoscale Res. Lett.* **16** 109
 - [71] Xu W D, Xie L J, Zhu J F, Tang L H, Singh R, Wang C, Ma Y G, Chen H T, Ying Y B **2019** *Carbon* **141** 247
 - [72] Ma Y, Chen Q, Khalid A, Saha S C, Cumming D R S **2010** *Opt. Lett.* **35** 469
 - [73] Wang J, Fan C, He J, Ding P, Liang E, Xue Q **2013** *Opt. Express* **21** 2236
 - [74] Yang M S, Zhang Z, Liang L J, Yan X, Wei D Q, Song X X, Zhang H T, Lu Y Y, Wang M, Yao J Q **2019** *Appl. Opt.* **58** 6268
 - [75] Bui T S, Dao T D, Dang L H, Vu L D, Ohi A, Nabatame T, Lee Y P, Nagao T, Hoang C V **2016** *Sci. Rep.* **6** 32123
 - [76] Liu W, Fan F, Chang S, Hou J, Chen M, Wang X, Bai J **2017** *Opt. Commun.* **405** 17
 - [77] Lee D K, Kang J H, Kwon J, Lee J S, Lee S, Woo D H, Kim J H, Song C S, Park Q H, Seo M **2017** *Sci. Rep.* **7** 8146
 - [78] Cui Z, Wang Y, Yue L, Zhao X, Zhang D, Yao Z, Zhang X, Hou L, Zhang X **2021** *IEEE Trans. Terahertz Sci.* **11** 626
 - [79] Yu Y B, Lin Y S **2019** *Results Phys.* **13** 102321
 - [80] Wang Y, Cui Z, Zhu D, Yue L **2019** *Phys. Status Solidi A* **216** 1800940
 - [81] Zhao L, Liu H, He Z, Dong S **2018** *Opt. Express* **26** 12838
 - [82] Keller J, Maissen C, Haase J, Paravicini-Bagliani G L, Valmorra F, Palomo J, Mangeney J, Tignon J, Dhillon S S, Scalari G, Faist J **2017** *Adv. Opt. Mater.* **5** 1600884
 - [83] Wang G Z, Wang B X **2015** *J. Lightwave Technol.* **33** 5151
 - [84] Wen Q Y, Zhang H W, Xie Y S, Yang Q H, Liu Y L **2009** *Appl. Phys. Lett.* **95** 241111
 - [85] Lei D Y, Appavoo K, Ligmajer F, Sonnefraud Y, Haglund R F, Maier S A **2015** *ACS Photonics* **2** 1306
 - [86] Tittl A, Michel A K, Schaferling M, Yin X, Gholipour B, Cui L, Wuttig M, Taubner T, Neubrech F, Giessen H **2015** *Adv. Mater.* **27** 4597
 - [87] Zhong M **2020** *Opt. Laser Technol.* **127** 106142
 - [88] Cui T J, Qi M Q, Wan X, Zhao J, Cheng Q **2014** *Light Sci. Appl.* **3** e218
 - [89] Jia R, Gao Y, Xu Q, Feng X, Wang Q, Gu J, Tian Z, Ouyang C, Han J, Zhang W **2020** *Adv. Opt. Mater.* **9** 2001403
 - [90] Li L, Jun Cui T, Ji W, Liu S, Ding J, Wan X, Bo Li Y, Jiang M, Qiu C W, Zhang S **2017** *Nat. Commun.* **8** 197
 - [91] Liu W, Yang Q, Xu Q, Jiang X, Wu T, Wang K, Gu J, Han J, Zhang W **2021** *Adv. Opt. Mater.* **9** 2100506
 - [92] Ma Q, Cui T J **2020** *Photonix* **1** 1
 - [93] Sun S, He Q, Xiao S, Xu Q, Li X, Zhou L **2012** *Nat. Mater.* **11** 426
 - [94] Yu N, Genevet P, Kats M A, Aieta F, Tetienne J P, Capasso F, Gaburro Z **2011** *Science* **334** 333
 - [95] Zhang H, Zhang X, Xu Q, Tian C, Wang Q, Xu Y, Li Y, Gu J, Tian Z, Ouyang C, Zhang X, Hu C, Han J, Zhang W **2017** *Adv. Opt. Mater.* **6** 1700773
 - [96] Zhang Z, Zhang X, Xu Y, Chen X, Feng X, Liu M, Xu Q, Kang M, Han J, Zhang W **2020** *Adv. Opt. Mater.* **9** 2001620
 - [97] Ako R T, Lee W S L, Atakaramians S, Bhaskaran M, Sriram S, Withayachumnankul W **2020** *APL Photonics* **5** 046101
 - [98] Cheng Y Z, Withayachumnankul W, Upadhyay A, Headland D, Nie Y, Gong R Z, Bhaskaran M, Sriram S, Abbott D **2014** *Appl. Phys. Lett.* **105** 181111
 - [99] Gao X, Han X, Cao W P, Li H O, Ma H F, Cui T J **2015** *IEEE Trans. Antennas Propag.* **63** 3522
 - [100] Hao J, Yuan Y, Ran L, Jiang T, Kong J A, Chan C T, Zhou L **2007** *Phys. Rev. Lett.* **99** 063908
 - [101] Lee S, Kim W T, Kang J H, Kang B J, Rotermund F, Park Q H **2019** *ACS Appl. Mater. Interfaces* **11** 7655
 - [102] Liu W, Chen S, Li Z, Cheng H, Yu P, Li J, Tian J **2015** *Opt. Lett.* **40** 3185
 - [103] Zhao J, Ouyang C, Chen X, Li Y, Zhang C, Feng L, Jin B, Ma J, Liu Y, Zhang S, Xu Q, Han J, Zhang W **2021** *Opt. Express* **29** 21738
 - [104] Yin X, Schaferling M, Michel A K, Tittl A, Wuttig M, Taubner T, Giessen H **2015** *Nano. Lett.* **15** 4255
 - [105] Yin X, Steinle T, Huang L, Taubner T, Wuttig M, Zentgraf T, Giessen H **2017** *Light Sci. Appl.* **6** e17016
 - [106] Qu Y, Li Q, Du K, Cai L, Lu J, Qiu M **2017** *Laser Photonics Rev.* **11** 1700091
 - [107] Chen Y G, Kao T S, Ng B, Li X, Luo X G, Luk'yanchuk B, Maier S A, Hong M H **2013** *Opt. Express* **21** 13691
 - [108] Chaudhary K, Tamagnone M, Yin X, Spagele C M, Oscurato S L, Li J, Persch C, Li R, Rubin N A, Jauregui L A, Watanabe K, Taniguchi T, Kim P, Wuttig M, Edgar J H, Ambrosio A, Capasso F **2019** *Nat. Commun.* **10** 4487
 - [109] Xu Z, Li Q, Du K, Long S, Yang Y, Cao X, Luo H, Zhu H, Ghosh P, Shen W, Qiu M **2019** *Laser Photonics Rev.* **14** 1900162
 - [110] Gholipour B, Zhang J, MacDonald K F, Hewak D W, Zheludev N I **2013** *Adv. Mater.* **25** 3050
 - [111] Gutruf P, Zou C, Withayachumnankul W, Bhaskaran M, Sriram S, Fumeaux C **2016** *ACS Nano* **10** 133
 - [112] Qin J, Deng L, Kang T, Nie L, Feng H, Wang H, Yang R, Liang X, Tang T, Shen J, Li C, Wang H, Luo Y, Armes G, Bi L **2020** *ACS Nano* **14** 2808
 - [113] Yang X, Tian Z, Chen X, Hu M, Yi Z, Ouyang C, Gu J, Han J, Zhang W **2020** *Appl. Phys. Lett.* **116** 241106
 - [114] Li T, Fan F, Ji Y, Tan Z, Mu Q, Chang S **2019** *Opt. Lett.* **45** 1
 - [115] Liu X, Wang Q, Zhang X, Li H, Xu Q, Xu Y, Chen X, Li S,

- Liu M, Tian Z, Zhang C, Zou C, Han J, Zhang W 2019 *Adv. Opt. Mater.* **7** 1900175
- [116] Mu Q, Fan F, Chen S, Xu S, Xiong C, Zhang X, Wang X, Chang S 2019 *Photonics Res.* **7** 325
- [117] Cui T, Bai B, Sun H B 2019 *Adv. Funct. Mater.* **29** 1806692
- [118] Che Y, Wang X, Song Q, Zhu Y, Xiao S 2020 *Nanophotonics* **9** 4407
- [119] Tseng M L, Yang J, Semmlinger M, Zhang C, Nordlander P, Halas N J 2017 *Nano Lett.* **17** 6034
- [120] Liu X, Padilla W J 2013 *Adv. Opt. Mater.* **1** 559
- [121] Roy T, Zhang S, Jung I W, Troccoli M, Capasso F, Lopez D 2018 *APL Photonics* **3** 021302
- [122] Arbabi E, Arbabi A, Kamali S M, Horie Y, Faraji-Dana M, Faraon A 2018 *Nat. Commun.* **9** 812
- [123] Zhu W M, Liu A Q, Zhang X M, Tsai D P, Bourouina T, Teng J H, Zhang X H, Guo H C, Tanoto H, Mei T, Lo G Q, Kwong D L 2011 *Adv. Mater.* **23** 1792
- [124] Reeves J B, Jayne R K, Stark T J, Barrett L K, White A E, Bishop D J 2018 *Nano Lett.* **18** 2802
- [125] Jiang M, Hu F, Qian Y, Zhang L, Zhang W, Han J 2020 *J. Phys. D: Appl. Phys.* **53** 065107
- [126] Shah S I H, Sarkar A, Phon R, Lim S 2020 *Adv. Opt. Mater.* **8** 2001180
- [127] Fan F, Gu W H, Wang X H, Chang S J 2013 *Appl. Phys. Lett.* **102** 121113
- [128] Xie L, Gao W, Shu J, Ying Y, Kono J 2015 *Sci. Rep.* **5** 8671
- [129] Park S J, Cha S H, Shin G A, Ahn Y H 2017 *Biomed. Opt. Express* **8** 3551
- [130] Ahmadivand A, Gerislioglu B, Tomitaka A, Manickam P, Kaushik A, Bhansali S, Nair M, Pala N 2018 *Biomed. Opt. Express* **9** 373
- [131] Lan F, Luo F, Mazumder P, Yang Z, Meng L, Bao Z, Zhou J, Zhang Y, Liang S, Shi Z, Khan A R, Zhang Z, Wang L, Yin J, Zeng H 2019 *Biomed. Opt. Express* **10** 3789
- [132] Yang M, Liang L, Zhang Z, Xin Y, Wei D, Song X, Zhang H, Lu Y, Wang M, Zhang M, Wang T, Yao J 2019 *Opt. Express* **27** 19520
- [133] Zhou H, Yang C, Hu D, Li D, Hui X, Zhang F, Chen M, Mu X 2019 *Appl. Phys. Lett.* **115** 143507
- [134] Huang S T, Hsu S F, Tang K Y, Yen T J, Yao D J 2020 *Micromachines* **11** 74
- [135] Nie P, Zhu D, Cui Z, Qu F, Lin L, Wang Y 2020 *Sens. Actuators, B* **307** 127642
- [136] Qi Y, Zhang Y, Liu C, Zhang T, Zhang B, Wang L, Deng X, Bai Y, Wang X 2020 *Results Phys.* **16** 103012
- [137] Wang R, Xu W, Chen D, Zhou R, Wang Q, Gao W, Kono J, Xie L, Ying Y 2020 *ACS Appl. Mater. Interfaces* **12** 40629
- [138] Wang Y, Cui Z, Zhang X, Zhang X, Zhu Y, Chen S, Hu H 2020 *ACS Appl. Mater. Interfaces* **12** 52082
- [139] Wang Y, Zhu D, Cui Z, Yue L, Zhang X, Hou L, Zhang K, Hu H 2020 *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.* **10** 599
- [140] Yue L, Wang Y, Cui Z, Zhang X, Zhu Y, Zhang X, Chen S, Wang X, Zhang K 2021 *Opt. Express* **29** 13563
- [141] Hou X F, Chen X Y, Li T M, Li Y Y, Tian Z, Wang M W 2021 *Opt. Mater. Express* **11** 2268
- [142] Tang M J, Zhang M K, Yan S H, Xia L P, Yang Z B, Du C L, Cui H L, Wei D S 2018 *PLoS One* **13** e0191515
- [143] He Z H, Li L Q, Ma H Q, Pu L H, Xu H, Yi Z, Cao X L, Cui W 2021 *Results Phys.* **21** 103795
- [144] Miyamaru F, Hattori K, Shiraga K, Kawashima S, Suga S, Nishida T, Takeda M W, Ogawa Y 2014 *J. Infrared Millimeter Terahertz Waves* **35** 198
- [145] Cong L Q, Tan S Y, Yahiaoui R, Yan F P, Zhang W L, Singh R 2015 *Appl. Phys. Lett.* **106** 31107
- [146] Al-Naib I 2017 *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* **23** 4700405
- [147] Zhang C H, Liang L J, Ding L, Jin B B, Hou Y Y, Li C, Jiang L, Liu W W, Hu W, Lu Y Q, Kang L, Xu W W, Chen J, Wu P H 2016 *Appl. Phys. Lett.* **108** 241105
- [148] Chen M, Singh L, Xu N N, Singh R, Zhang W L, Xie L J 2017 *Opt. Express* **25** 14089
- [149] Liu Y, Tang M J, Xia L P, Yu W J, Peng J, Zhang Y, de la Chapelle M L, Yang K, Cui H L, Fu W L 2017 *RSC Adv.* **7** 53963
- [150] Xu W D, Xie L J, Zhu J F, Wang W, Ye Z Z, Ma Y G, Tsai C Y, Chen S M, Ying Y B 2017 *Food Chem.* **218** 330
- [151] Cheng D, He X, Huang X L, Zhang B, Liu G, Shu G X, Fang C, Wang J X, Luo Y 2018 *Int. J. RF Microwave Comput. Aided Eng.* **28** e21448
- [152] Kim H S, Cha S H, Roy B, Kim S, Ahn Y H 2018 *Opt. Express* **26** 33575
- [153] Qin B, Li Z, Hu F, Hu C, Chen T, Zhang H, Zhao Y 2018 *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.* **8** 149
- [154] Yang Y, Xu D, Zhang W 2018 *Opt. Express* **26** 31589
- [155] Zhang H, Li Z, Hu F R, Qin B Y, Zhao Y H, Chen T, Hu C 2018 *Spectrosc. Lett.* **51** 174
- [156] Jauregui-Lopez I, Rodriguez-Ulibarri P, Kuznetsov S A, Quemada C, Beruete M 2019 *Sensors* **19** 4396
- [157] Nejad H E, Mir A, Armani A 2019 *IEEE Sens. J.* **19** 4874
- [158] Yan X, Yang M S, Zhang Z, Liang L J, Wei D Q, Wang M, Zhang M J, Wang T, Liu L H, Xie J H, Yao J Q 2019 *Biosens. Bioelectron.* **126** 485
- [159] Zhao X, Lin Z Q, Wang Y X, Yang X, Yang K, Zhang Y, Peng J, de la Chapelle M L, Zhang L Q, Fu W L 2019 *Biomed. Opt. Express* **10** 1196
- [160] Al-Naib I 2020 *Crystals* **10** 372
- [161] Cheng D, Zhang B, Liu G, Wang J X, Luo Y 2020 *Int. J. Numer. Modell. Electron.* **33** e2529
- [162] Gu H Y, Shi C J, Wu X, Peng Y 2020 *Analyst* **145** 6705
- [163] Liu L, Li T F, Liu Z X, Fan F, Yuan H F, Zhang Z Y, Chang S J, Zhang X D 2020 *Biomed. Opt. Express* **11** 2416
- [164] Ou H L, Lu F Y, Xu Z F, Lin Y S 2020 *Nanomaterials* **10** 1038
- [165] Tang M J, Xia L P, Wei D S, Yan S H, Zhang M K, Yang Z B, Wang H B, Du C L, Cui H L 2020 *Spectrochim. Acta, Part A* **228** 117736
- [166] Zhang Y X, Ye Y X, Song X X, Yang M S, Ren Y P, Ren X D, Liang L J, Yao J Q 2020 *Mater. Res. Express* **7** 095801
- [167] Zhao R, Zou B, Zhang G L, Xu D Q, Yang Y P 2020 *J. Phys. D: Appl. Phys.* **53** 195401
- [168] Zhong Y J, Du L H, Liu Q, Zhu L G, Zhang B 2020 *Opt. Commun.* **465** 125508
- [169] Yang J, Qi L M, Li B, Wu L Q, Shi D, Uqaili J A, Tao X 2021 *Results Phys.* **26** 104332
- [170] Qin J Y, Xie L J, Ying Y B 2016 *Food Chem.* **211** 300
- [171] Tao H, Chieffo L R, Brenckle M A, Siebert S M, Liu M K, Strikwerda A C, Fan K B, Kaplan D L, Zhang X, Averitt R D, Omenetto F C 2011 *Adv. Mater.* **23** 3197
- [172] Wang Y, Cui Z J, Zhu D Y, Wang X M, Chen S G, Nie P C 2019 *Opt. Express* **27** 14133
- [173] Hong J T, Jun S W, Cha S H, Park J Y, Lee S, Shin G A, Ahn Y H 2018 *Sci. Rep.* **8** 15536
- [174] Wang Y L, Han Z H, Du Y, Qin J Y 2021 *Nanophotonics* **10** 1295
- [175] Zhu J F, Jiang S, Xie Y N, Li F J, Du L H, Meng K, Zhu L G, Zhou J 2020 *Opt. Lett.* **45** 2335

- [176] Li Q, Cong L Q, Singh R J, Xu N N, Cao W, Zhang X Q, Tian Z, Du L L, Han J G, Zhang W L 2016 *Nanoscale* **8** 17278
- [177] Keshavarz A, Vafapour Z 2019 *IEEE Sens. J.* **19** 5161
- [178] Asgari S, Granpayeh N, Fabritius T 2020 *Opt. Commun.* **474** 126080
- [179] Cai Y J, Guo Y B, Zhou Y G, Wang Y, Zhu J F, Chen C Y 2020 *J. Phys. D: Appl. Phys.* **53** 015105
- [180] Amin M, Siddiqui O, Abutarboush H, Farhat M, Ramzan R 2021 *Carbon* **176** 580
- [181] Lee S H, Choe J H, Kim C, Bae S, Kim J S, Park Q H, Seo M 2020 *Sens. Actuators, B* **310** 127841
- [182] Lee D K, Kang J H, Lee J S, Kim H S, Kim C, Kim J H, Lee T, Son J H, Park Q H, Seo M 2015 *Sci. Rep.* **5** 15459
- [183] Han B, Han Z, Qin J, Wang Y, Zhao Z 2019 *Talanta* **192** 1
- [184] Wang R, Wu Q, Zhang Y, Xu X, Zhang Q, Zhao W, Zhang B, Cai W, Yao J, Xu J 2019 *Appl. Phys. Lett.* **114** 121102
- [185] Xu W, Xie L, Zhu J, Xu X, Ye Z, Wang C, Ma Y, Ying Y 2016 *ACS Photonics* **3** 2308
- [186] Wu X, Quan B, Pan X, Xu X, Lu X, Gu C, Wang L 2013 *Biosens. Bioelectron.* **42** 626
- [187] Cheng R J, Xu L, Yu X, Zou L E, Shen Y, Deng X H 2020 *Opt. Commun.* **473** 125850
- [188] Yang K, Yu W J, Huang G R, Zhou J, Yang X, Fu W L 2020 *RSC Adv.* **10** 26824
- [189] Ahmadivand A, Gerislioglu B, Ramezani Z, Kaushik A, Manickam P, Ghoreishi S A 2021 *Biosens. Bioelectron.* **177** 112971
- [190] Yang K, Li J N, de la Chapelle M L, Huang G R, Wang Y X, Zhang J B, Xu D G, Yao J Q, Yang X, Fu W L 2021 *Biosens. Bioelectron.* **175** 112874
- [191] Zhan X Y, Yang S, Huang G R, Yang L H, Zhang Y, Tian H Y, Xie F X, de la Chapelle M L, Yang X, Fu W L 2021 *Biosens. Bioelectron.* **188** 113314
- [192] Park S J, Hong J T, Choi S J, Kim H S, Park W K, Han S T, Park J Y, Lee S, Kim D S, Ahn Y H 2014 *Sci. Rep.* **4** 4988
- [193] Ahmadivand A, Gerislioglu B, Manickam P, Kaushik A, Bhansali S, Nair M, Pala N 2017 *ACS Sens.* **2** 1359
- [194] Liu K, Zhang R, Liu Y, Chen X, Li K, Pickwell-Macpherson E 2021 *Biomed. Opt. Express* **12** 1559
- [195] Hu X, Xu G, Wen L, Wang H, Zhao Y, Zhang Y, Cumming D R S, Chen Q 2016 *Laser Photonics Rev.* **10** 962
- [196] Kim H K, Lee D, Lim S 2016 *Sensors* **16** 1246
- [197] Hu F, Guo E, Xu X, Li P, Xu X, Yin S, Wang Y, Chen T, Yin X, Zhang W 2017 *Opt. Commun.* **388** 62
- [198] Zhao X, Zhang M, Wei D, Wang Y, Yan S, Liu M, Yang X, Yang K, Cui H L, Fu W 2017 *Biomed. Opt. Express* **8** 4427
- [199] Salim A, Lim S 2018 *Sensors* **18** 232
- [200] Govind G, Akhtar M J 2019 *IEEE Sens. J.* **19** 11900
- [201] He G, Lan F, Mazumder P, Wang L, Zeng H, Yang Z, Yin J, Shi Z, Xiao B 2019 *IEEE Photonics and Electromagnetics Research Symposium Xiamen, China, December 17–20, 2019* p260
- [202] Serita K, Murakami H, Kawayama I, Tonouchi M 2019 *Photonics* **6** 12
- [203] Alfihed S, Holzman J F, Foulds I G 2020 *Biosens. Bioelectron.* **165** 112393
- [204] Fan F, Zhong C, Zhang Z, Li S, Chang S 2021 *Nanoscale Adv.* **3** 4790
- [205] Xu J, Liao D, Gupta M, Zhu Y, Zhuang S, Singh R, Chen L 2021 *Adv. Opt. Mater.* **9** 2100024
- [206] Zhou R, Wang C, Huang Y, Huang K, Wang Y, Xu W, Xie L, Ying Y 2021 *Biosens. Bioelectron.* **188** 113336
- [207] Shih K, Pitchappa P, Jin L, Chen C H, Singh R, Lee C 2018 *Appl. Phys. Lett.* **113** 071105
- [208] Geng Z, Zhang X, Fan Z, Lv X, Chen H 2017 *Sci. Rep.* **7** 16378
- [209] Zhou J, Zhao X, Huang G, Yang X, Zhang Y, Zhan X, Tian H, Xiong Y, Wang Y, Fu W 2021 *ACS Sens.* **6** 1884
- [210] Zhang Z Y, Fan F, Li T F, Ji Y Y, Chang S J 2020 *Chin. Phys. B* **29** 078707
- [211] Zhang Z, Zhong C, Fan F, Liu G, Chang S 2021 *Sens. Actuators, B* **330** 129315
- [212] Duan G W, Schalch J, Zhao X G, Zhang J D, Averitt R D, Zhang X 2018 *Sens. Actuators, A* **280** 303
- [213] Lee D K, Kim G, Kim C, Jhon Y M, Kim J H, Lee T, Son J H, Seo M 2016 *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.* **6** 389
- [214] Lee S H, Shin S, Roh Y, Oh S J, Lee S H, Song H S, Ryu Y S, Kim Y K, Seo M 2020 *Biosens. Bioelectron.* **170** 112663
- [215] Jahani Y, Arvelo E R, Yesilkoy F, Koshelev K, Cianciaruso C, De Palma M, Kivshar Y, Altug H 2021 *Nat. Commun.* **12** 3246
- [216] John-Herpin A, Kavungal D, von Mucke L, Altug H 2021 *Adv. Mater.* **33** 2006054

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Research progress of metamaterials powered advanced terahertz biochemical sensing detection techniques*

Wang Yue^{1)2)†} Cui Zi-Jian^{1)#} Zhang Xiao-Ju^{1)3)#} Zhang Da-Chi¹⁾
Zhang Xiang¹⁾ Zhou Tao¹⁾ Wang Xuan^{2)‡}1) (*Key Laboratory of Ultrafast Photoelectric Technology and Terahertz Science in Shaanxi, Xi'an University of Technology, Xi'an 710048, China*)2) (*Key Laboratory of Engineering Dielectric and its Application, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150080, China*)3) (*Foundation Department, Engineering University of PAP, Xi'an 710086, China*)

(Received 19 September 2021; revised manuscript received 18 October 2021)

Abstract

The electromagnetic wave in the terahertz region shows many promising properties, such as non-ionizing, sensitivity to weak resonance, and gradually becomes a basic and applied research hotspot of physics, information, materials, biology, chemistry and other disciplines. However, the analyte molecules tend to be of subwavelength size, and cannot have sufficient interaction with the incident terahertz wave. Small disturbances and subtle features are difficult to detect, which undoubtedly hinders the further development of the terahertz biochemical sensing and detection. The rapid development of terahertz metamaterials provides an alternative method to overcome this obstacle. The intense electromagnetic field enhancement induced by metamaterials allows the sensing and detection application to surpass the limitation of classical terahertz spectroscopy, which is due to the enhancement of the interaction between the analyte and terahertz. In recent years, a series of researches based on terahertz metamaterials combined with new materials, new structures and new mechanisms has offered new opportunities for the application of highly sensitive terahertz biochemical sensing and detection. In this paper, the recent advances in the application of terahertz metamaterials biochemical sensing are reviewed. The related concepts are briefly introduced and the influences of different factors on the sensing performance of metamaterial sensor are analyzed. According to the material selection and design strategies, the related researches of terahertz metamaterial biochemical sensing and detection are summarized. Furthermore, the novel strategy of terahertz metamaterial sensing and detection application based on multidisciplinary are presented, and the future development directions are also discussed, which will greatly conduce to expanding the practicality of terahertz sensing and detection.

Keywords: terahertz, metamaterial, biological, sensing**PACS:** 78.67.Pt, 87.50.U–, 07.07.Df, 87.85.fk**DOI:** 10.7498/aps.70.20211752

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 61975163), the Natural Science Foundation of Shaanxi Province, China (Grant No. 2020JZ-48), the Youth Innovation Team of Shaanxi Universities, China (Grant No. 21JP084), and the Open Project of the Key Laboratory of Engineering Dielectrics and its Application, Ministry of Education, China (Grant No. KEY1805).

These authors contributed equally.

† Corresponding author. E-mail: wangyue2017@xaut.edu.cn

‡ Corresponding author. E-mail: topix@sina.com



红外及太赫兹辐照下细胞膜生物效应的研究进展

薄文斐 车嵘 孔磊 张明洁 张晓波

Research progress of biological effects of cell membrane under infrared and terahertz irradiation

Bo Wen-Fei Che Rong Kong Lei Zhang Ming-Jie Zhang Xiao-Bo

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 248707 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20212030

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20212030>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

红外及太赫兹辐照下细胞膜生物效应的研究进展

薄文斐[†] 车嵘[‡] 孔磊 张明洁 张晓波

(国防科技大学信息通信学院, 西安 710106)

(2021 年 11 月 1 日收到; 2021 年 12 月 8 日收到修改稿)

太赫兹电磁波辐照, 包括其短波段红外波辐照, 因具有无创和非电离特性在生物科学中展现出广泛和重要的应用前景. 细胞膜是生物细胞保持完整性和内稳态的重要生物屏障, 也是太赫兹辐照时电磁场首先作用到的细胞结构, 细胞膜对电磁场的响应是大部分太赫兹生物效应产生的机理. 本文首先论述了太赫兹辐照应用的安全性及其在生命医药、神经调节以及人工智能领域中应用的新前景, 然后从太赫兹电磁辐照下磷脂膜的介电响应特性、细胞膜离子通道蛋白的离子跨膜运输、磷脂膜上大分子及离子的跨膜运输、以及太赫兹辐照下细胞膜生物效应的潜在应用和作用四方面, 对太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应领域的研究发展进行系统论述, 同时介绍了太赫兹电磁辐照时能够开启细胞膜上压控钙离子通道、压控钾离子通道和主动运输的钙离子通道、以及在磷脂膜上产生亲水孔等科学发现. 最后, 总结并展望了太赫兹辐照下细胞膜生物效应研究的努力方向.

关键词: 红外及太赫兹辐照生物效应, 膜离子通道蛋白, 电磁场相互作用, 物质跨膜运输

PACS: 87.50.U-, 87.50.uj, 87.64.km, 87.16.dp

DOI: 10.7498/aps.70.20212030

1 引言

太赫兹 (THz) 科学与技术 在通信、环境监测、生物成像、新一代信息技术 (information technology, IT) 产业和国防等诸多领域具有重要的应用价值, 被誉为“改变未来世界的十大技术之一”^[1-7]. 太赫兹科学与技术得到广泛应用与研究的同时引发了人们对太赫兹电磁辐照的安全性思考^[5,8], 太赫兹辐照的生物效应研究应运而生^[9,10]. 近些年, 太赫兹生物效应研究的深入发展已经揭示出太赫兹电磁辐照能够非接触式地调节生物活动及功能^[11-20], 在生命医药^[11-13,15,21]、神经调节^[14,19,20,22,23]、以及人工智能^[24,25]等重要领域展现出新的重要科学和应用价值.

太赫兹辐照的电磁波段介于微波与红外波段之间, 在长波段与毫米波相重合, 在短波段与红外光

相重合^[1,2], 通常指 0.1—10 THz 范围的波段^[1,2,26], 也有指 0.3—10 THz 范围的波段^[27]. 生物神经信号的物理场最可能的波段在 THz 到百 THz, 在生物神经系统物理机理的研究中, 将 0.5—100 THz 的波段称为广义太赫兹波段^[24,28], 相关的研究也称为太赫兹生物学^[28], 在基于量子理论的振动模型研究说明, 蛋白质等生物分子中一些原子基团化学键的伸缩振动频率在 10^{12} — 10^{14} Hz^[29], 这一波段范围就在广义太赫兹波段内. 另外, 在太赫兹辐射与检测中, 也有研究将亚太赫兹到 100 THz 之间的电磁波称为超宽带太赫兹电磁波^[30]. 因而, 本文将传统太赫兹波段 (0.1—10 THz) 和广义太赫兹波段 (0.5—100 THz) 均作为太赫兹电磁波的波段范围 (0.1—100 THz).

太赫兹电磁辐照应用的安全性体现在太赫兹电磁辐照的非电离特性, 因为太赫兹光子能量远低于各种化学键的键能, 所以不会对生物体、组织、

[†] 通信作者. E-mail: bowf@foxmail.com

[‡] 通信作者. E-mail: anion007@126.com

细胞及生物分子产生有害电离^[2]. 研究者们对生物体的眼睛和皮肤进行太赫兹辐照的实验研究, 发现 nW/cm^2 , $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 甚至 mW/cm^2 量级功率的太赫兹电磁场, 在辐照较长时间 (几分钟到几十分钟) 时不会对眼睛角膜组织、晶状体细胞、视网膜神经节细胞和皮肤成纤维细胞产生有害的生物损伤. 当活兔的有破裂眼角膜在 $2.5\text{--}68.8\text{ nW}/\text{cm}^2$ 功率、 $0.1\text{--}1.8\text{ THz}$ 频率的电磁场下辐照 5 min 时, 兔眼的正常生物功能没有受到影响, 并且角膜组织的上皮细胞再生上皮化过程得到改善^[31]; 人体角膜上皮细胞系和晶状体细胞系在 $5\text{ mW}/\text{cm}^2$ 功率、 0.12 THz 频率的电磁场下辐照 24 h , 检测这些细胞的基因毒性、形态学变化和热应激蛋白表达情况, 发现采用的太赫兹电磁场本身没有对人眼的细胞产生有害损伤^[32]; 视网膜神经节细胞在 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 量级辐照功率、 $0.1\text{--}2.0\text{ THz}$ 频率的电磁场下辐照 $5\text{--}40\text{ min}$, 发现细胞的凋亡率在辐照后 $0\text{--}12\text{ h}$ 相比未辐照时显著下降, 说明太赫兹电磁辐照没有对视网膜神经节细胞产生有害损伤, 反而会抑制神经节细胞在不利的环境下发生凋亡^[10]; 当成人的皮肤成纤维细胞在 $84.8\text{ mW}/\text{cm}^2$ 功率、 2.52 THz 频率的电磁场下辐照 $5\text{--}80\text{ min}$ 时, 所有辐照组中超过 95% 的细胞在辐照后 24 h 仍然存活, 在脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 损伤通路相关基因的转录激活检测中也没有出现 DNA 修复基因的转录水平上调, 说明太赫兹电磁辐照中没有产生 DNA 以及皮肤细胞的有害损伤^[33,34]. 另外, 53.53 THz 电磁波 ($5.6\text{ }\mu\text{m}$ 中红外波) 对斑马鱼和小鼠脑皮层的电磁辐照研究中也表现出无创的辐照特性^[19,20]. 生物体的眼睛、皮肤和头颅是与外界环境直接接触的器官, 太赫兹电磁辐照没有对眼睛、皮肤和脑皮层产生有害的生物损伤从一个方面印证了太赫兹辐照应用的安全性.

值得一提的是, 当太赫兹电磁强度或者辐照剂量增加到足够大时, 也会产生一定的损伤. 在成人皮肤成纤维细胞和人体 Jurkat 细胞系的实验研究中, 发现当太赫兹辐照的功率增大到 $227\text{ mW}/\text{cm}^2$ 的高强度时, 皮肤细胞的少数特定基因表达出现上调, 同时 Jurkat 悬浮细胞在辐照 12 s 后出现细胞死亡迹象, 细胞死亡率在辐照 40 min 时接近 80% , 并且研究者们指出 Jurkat 细胞的致死原因可能与高强度太赫兹辐照引起的高温脱水干燥、或者炎症细胞因子坏死及凋亡过程等有关^[35]. 在大鼠胶质

细胞系的实验研究中, 在平均功率为 $3.2\text{ mW}/\text{cm}^2$ 、频率为 $0.12\text{--}0.18\text{ THz}$ 的连续波电磁辐照下, 辐照 1 min 时细胞凋亡数目增加 1.5 倍, 辐照 3 min 时细胞凋亡数目再次翻倍^[36]. 在生物组织层面, 研究者们将潮湿的仿羚羊皮布在 $0.1\text{--}1\text{ THz}$ 频率的电磁场下辐照 2 s , 利用传统损伤指数判定方法和概率分析技术, 发现能够引起生物组织损伤的最小辐照功率需高达 $7.16\text{ W}/\text{cm}^2$, 这也从另一个方面说明了太赫兹辐照应用的安全性^[8].

此外, 近年来研究还发现, 太赫兹电磁辐照能够调节生物活动及功能, 产生出促进受损伤生物组织及生命功能的康复、利于心绞痛的治疗等作为生命医药的功能作用. 2005 年, Ostrovskiy 等^[11] 采用 0.15 THz 的电磁场对病人受灼伤的部位进行辐照, 发现太赫兹电磁辐照可促使病人的局部灼伤皮肤组织康复. 2015 年, Chen 等^[13] 采用 $0.3\text{--}100\text{ THz}$ 的电磁场对手术后大鼠的坐骨神经组织进行辐照, 发现太赫兹电磁辐照加速了大鼠的受损伤坐骨神经组织康复. 2018 年, Wei 等^[15] 采样了患有精子活力不足病人的精子细胞, 采用 $0.1\text{--}3\text{ THz}$ 的电磁场辐照, 发现太赫兹电磁辐照 5 min 以上能够显著提升精子活力. 2008 年, Kirichuk 等^[12] 采样了接受硝酸异山梨酯药物治疗的、患有不稳定心绞痛病人的全血, 采用 0.24 THz 频率、 $1\text{ mW}/\text{cm}^2$ 功率的太赫兹电磁场进行辐照, 发现辐照后血液的黏稠度下降, 将太赫兹辐照后的硝酸异山梨酯药物加入血液中, 血液的黏稠度进一步下降, 同时血液中红细胞的形变功能增强, 但对红细胞凝聚没有影响, 这无疑有利于不稳定心绞痛疾病的治疗. 同年, Kirichuk 等^[21] 还采用束缚应激的方法使雌性和雄性大鼠产生血小板凝聚功能的异常, 采用 0.15 THz 的电磁场对大鼠辐照, 发现辐照后大鼠的血小板凝聚功能得到完全康复, 且雌性大鼠血小板功能的康复更加显著.

太赫兹电磁辐照亦能够产生非接触式的、无损伤的神经调节作用. 2021 年, Liu 等^[19] 采用 $52\text{--}85\text{ THz}$ 波段的电磁波 ($3.5\text{--}5.8\text{ }\mu\text{m}$ 中红外波) 在距离 $70\text{--}300\text{ }\mu\text{m}$ 处对小鼠前额皮层切片的神经细胞以及幼体斑马鱼头部进行电磁辐照, 发现太赫兹电磁波能够对神经放电过程产生增益调制的效应、调节动作电位的波形、以及调节幼体斑马鱼的神经活动产生感觉运动反射行为, 神经调节中没有生物损伤, 调节的作用可逆且不受温度增加的影响.

响,说明该频段的太赫兹电磁辐照可以对神经信号进行非热效应的、非接触式的、可逆的无损伤调节. 同年, Zhang 等^[20]通过开颅方式,经过完整薄颅骨以非创伤的方式,采用 53.53 THz 的电磁波 (5.6 μm 中红外波) 对小鼠的脑内神经细胞进行辐照,说明了 53.53 THz 的电磁辐照能够引起脑内的特定部位皮层区神经细胞产生放电活动,在脑听觉皮层接受太赫兹辐照后,小鼠的听觉相关学习行为学习速度加快了 50%,证明了太赫兹电磁辐照对神经活动及功能的调节作用.

太赫兹电磁辐照还在脑机接口及人工智能领域展现出重要的科学和应用价值. 当前,脑机接口成为未来人工智能研究的前沿发展方向^[37], 2019 年, Liu 等^[24]研究发现,太赫兹电磁波能够在神经细胞轴突的细胞膜上髓鞘结构中传输,并且在相邻两个髓鞘结构之间的郎飞氏节上得到电磁能量的补充和放大,使得太赫兹电磁波能够通过有髓神经纤维进行神经传输,这在无创脑机接口中具有重要的科学和应用价值. 2021 年,王艳红等^[25]研究神经微管蛋白不同振动模式产生的电磁特性,说明微管振动可在相邻微管间产生强于热噪声的电磁场,并且在太赫兹波段具有众多振动模式,有利于太赫兹波在脑机接口中的应用. 另外,太赫兹电磁辐照对脑神经活动及功能的调节作用^[14,19,20]使得太赫兹生物效应的研究在脑认知科学探索及认知机理的研究、以及类脑人工智能的发展中具有重要的科学价值和实践应用意义.

上述太赫兹电磁辐照在生命医药、神经调节以及人工智能等重要领域中应用的新前景,以及太赫兹辐照应用的安全性,体现于太赫兹生物效应的科学研究. 太赫兹生物效应科学研究的本质是太赫兹电磁波经过生物样品 (生物体系统、生物组织、细胞或分子) 后对样品的生物性能指标变化的研究^[3],即是研究太赫兹电磁波与生物样品介质的电磁相互作用并揭示其内在机理^[3]. 生物细胞是组成生物组织、生物系统及生物体的基本生命单元,也是产生生物活动和发挥生物功能的基本功能单元^[38],太赫兹辐照下感应到电磁场作用的基本生命单元是生物细胞,根据细胞的组成结构,太赫兹辐照生物细胞时电磁场首先作用到细胞膜上,细胞膜是保护细胞的生物屏障,它将细胞内、外环境隔绝起来,细胞膜的物质跨膜运输功能维持着细胞的基本新陈代谢、内稳态环境以及各种生物活动功能^[38],太

赫兹辐照的生物效应大部分都是太赫兹电磁场与细胞膜相互作用的直接或者间接 (次级) 效应的结果^[39–41],因而太赫兹电磁场与细胞膜的电磁相互作用及内在机理的研究对实现基于太赫兹生物效应的应用具有重要的意义.

近年来,太赫兹电磁辐照下细胞膜的生物效应的研究成果不断涌现,研究角度也从细胞层面不断向微观深入,达到分子及原子基团层面,但是,现阶段缺乏对该领域研究成果梳理介绍的综述性论文. 本文从太赫兹电磁辐照下细胞膜介电响应的特性,细胞膜上离子通道蛋白的离子跨膜运输,细胞膜上磷脂膜的大分子和离子跨膜运输,以及细胞膜生物效应在生命医药、神经调节、人工智能等重要领域的潜在应用和作用四方面,对太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应的研究进展及科学发现进行介绍,并根据现阶段的研究进展,对太赫兹应用中太赫兹辐照下细胞膜生物效应的研究发展和今后努力的方向进行了展望.

2 太赫兹辐照下细胞膜的介电响应特性

神经细胞表面固有振动模式的频率位于太赫兹到远红外频段范围^[42],生物大分子的振动和转动频率以及分子间氢键、范德瓦耳斯力等弱相互作用的振动频率也都处于太赫兹频段范围^[1,4]. 当不同频率的太赫兹电磁波通过细胞膜时,膜上的分子会产生不同的时间延迟以及振动吸收,表现出细胞膜在太赫兹辐照时的介电响应特性,通常也称为细胞膜的太赫兹时域光谱特性. 因为细胞膜的主要组成成分是磷脂分子,基本架构为磷脂双分子层膜结构,所以研究者们通常采用 DOPC, DPPC, DMPC, DMPG 等磷脂分子对太赫兹辐照下细胞膜的介电响应特性进行研究.

2008—2009 年, Paparo 等^[43,44]采用太赫兹时域光谱技术,在 0.2—1.8 THz 的频率范围,对不同水合程度的 DOPC 磷脂双分子层膜以及纯水的介电响应特性进行测量,采用二阶 Debye 弛豫模型对介电响应的特性曲线进行拟合,分析了介电响应中一阶和二阶弛豫时间的参数值,发现水分子结合到磷脂膜上时介电响应的一阶弛豫时间比在体相水时显著减小,因为太赫兹时域光谱的测量方法对水分子的氢键网络高度集体振动模式很灵敏,一阶

弛豫时间与氢键网络中水分子数目强相关, 因而他们认为束缚在双层膜中的水分子对氢键网络的高度集体振动模式产生了抑制作用, 从而加速了一阶弛豫过程, 导致振动模式“蓝移”, 在时域上体现为一阶弛豫时间的显著减小, 结果还指出水溶液环境中的水分子结合到磷脂膜上, 在磷脂膜上形成稀疏分布的“水池”.

2011 年, Hishida 和 Tanaka^[45] 采用太赫兹时域光谱技术, 在 0.4—2.7 THz 的频率范围, 对不同水合程度的 DMPC 多层磷脂膜囊的介电响应特性进行测量, 并且结合 X 射线辐照技术对磷脂薄层结构进行观测, 说明在磷脂膜上存在 4—5 个水分子层的长程水合效应, 并说明单层膜上的大部分水分子为结合水, 这些膜上的结合水形成聚合状态.

2017 年, 潘亚涛和吕军鸿^[46] 采用 DOPG, DO PC 和 DOPE 这 3 种磷脂分子在水中形成磷脂膜囊 (磷脂膜包覆水滴), 然后采用太赫兹时域光谱技术, 在 0.4—0.8 THz 的频率范围, 对磷脂膜囊水溶液的介电响应特性进行测量, 揭示出磷脂分子的极性头部化学基团的差异会影响膜-水界面的水合状态、以及界面上结合水的分子动力学行为.

研究者们对膜-水界面上结合水分子的特性进一步研究, 发现膜上的结合水可以分为 3 类: 一类为自由水, 它与体相水中水分子的动力学行为只有略微的不同; 第二类为松束缚水, 它比自由水的动力学行为慢一个数量级; 第三类为紧束缚水, 它的动力学行为与磷脂分子的动力学行为相当^[47]. Guo

等^[48] 采用时域有限差分法, 研究了 30—100 THz 电磁波辐照时 DOPC 的水合程度对磷脂膜反射的太赫兹电磁场的影响作用, 图 1 给出了 30 THz 高斯脉冲辐照时在垂直于磷脂膜的方向上的电场分布. Zhu 等^[49] 采用分子动力学仿真的方法, 发现相对较弱的太赫兹电磁辐照能够促使膜上的水通道对结合水的通透性提高近一个数量级, 表现出超通透的特性, 同时有效地抑制了体相水的热效应. 此外, Zhu 等^[50] 还发现 31.5 THz 的电磁辐照能够引起结合水分子的共振模式, 使得常温下的结合水分子发生结构相变, 从“冰”态转化为液态状态.

3 太赫兹辐照下细胞膜的物质跨膜运输

细胞膜上分子和离子的跨膜运输维持着细胞的基本新陈代谢、内稳态环境以及各种生物活动功能, 也是细胞与细胞外环境发生物质和能量交换的唯一途径^[38]. 对于葡萄糖、氨基酸、水、氧气、二氧化碳等小分子, 它们有些能够直接通过扩散作用实现跨膜运输, 有些需要借助膜上的运输蛋白完成跨膜运输, 将这些小分子从高浓度一侧输运到低浓度一侧, 这些运输蛋白基本上始终处于开启状态, 属于非门控通道; 而对于生命活动必需的无机盐离子, 其跨膜运输通常需借助于细胞膜上的离子通道蛋白, 并且离子通道蛋白通常处于关闭状态, 即对离子的输运电流几乎为零 ($\ll$ fA), 只有在一些特定情况才开启, 产生对离子跨膜运输的电流

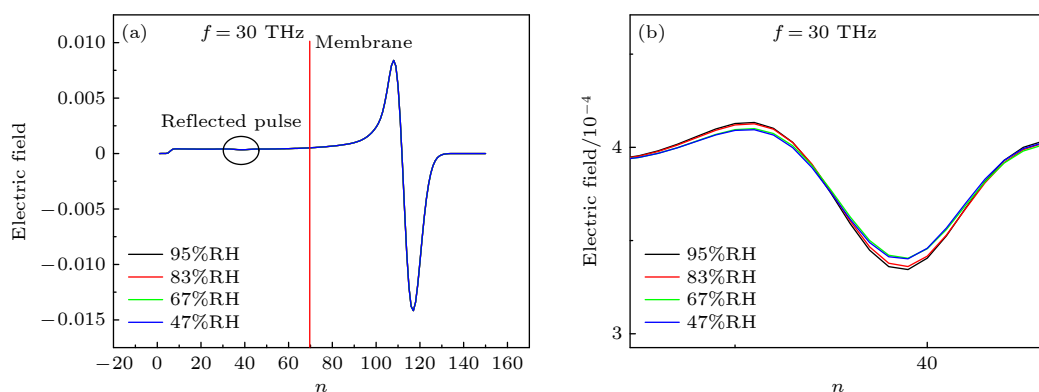


图 1 中心频率为 30 THz 的高斯脉冲垂直辐照 DOPC 磷脂膜时电场的分布 (DOPC 磷脂膜的水合程度分别为 95%, 83%, 67% 和 47%) (a) 不同水合程度的磷脂膜在太赫兹高斯脉冲垂直辐照时电场的分布; (b) 图 (a) 中太赫兹辐照时磷脂膜产生的反射脉冲的电场波形放大图^[48]

Fig. 1. Electric field distribution in the case of DOPC phospholipid membrane irradiated perpendicularly by Gaussian pulse at center frequency of 30 THz. The hydration levels of the DOPC phospholipid membrane are 95%, 83%, 67% and 47%: (a) Electric field distribution in the case of different hydrated phospholipid membrane irradiated perpendicularly by terahertz Gauss pulse; (b) enlarged view of the reflected pulse electric field waveform in panel (a) due to phospholipid membrane under terahertz irradiation^[48].

(fA—pA), 属于门控通道, 当与特定分子基团结合时开启的通道称为配体门控通道, 当膜电位发生变化时开启的通道称为电压门控通道^[38].

太赫兹电磁辐照引起细胞区域中生物电场的分布变化, 从而影响细胞膜上电压门控离子通道的开启和关闭状态, 引起离子的跨膜运输, 离子的跨膜运输会引起细胞的离子浓度改变, 从而可能开启细胞膜主动运输通道等其他种类的离子通道. 另外, 对于一些亲水性的、细胞膜不通透的大分子, 当太赫兹电磁辐照能够在细胞膜上形成亲水性的运输通路时, 也能够引起这些大分子以及各种离子的跨膜运输.

3.1 太赫兹辐照下细胞膜上离子通道蛋白的离子跨膜运输

3.1.1 太赫兹辐照下细胞膜压控钙离子通道的离子跨膜运输

钙离子在生命活动中发挥着重要的作用, 分布在细胞膜上的钙离子电压门控通道, 也称为细胞膜钙离子压控通道或者压控钙离子通道 (voltage-gated calcium channel/voltage-activated calcium channel, VGCC /VACC^[51]), 是神经细胞、肌细胞等细胞中钙离子跨膜运输的主要通道蛋白, 压控钙离子通道将电信号与非电的生命活动关联起来, 在递质释放、激素分泌、心率调节、肌肉收缩和转录等重要的生物活动和功能中发挥着重要的作用^[52].

2017 年, Bo 等^[14]在电动力学和热力学原理的基础上, 建立神经细胞 (rodent neuroblastoma × glioma hybrid cell, NG108-15 cell) 的单个细胞模

型, 通过对细胞膜上压控钙离子通道和主动运输的钙离子通道进行全细胞建模, 对 2.5 THz 电场脉冲辐照下神经细胞膜上压控钙离子通道的钙离子流进行数值仿真, 结果如图 2 所示, 发现太赫兹辐照能够开启压控钙离子通道, 促进钙离子跨膜内流. 2020 年, Bo 等^[53]提出了细胞层面的生理离子与太赫兹场之间的电磁互作用理论, 指出在太赫兹电磁辐照下细胞离子跨膜运输研究中存在的准静磁问题, 以及磁场作用可以忽略的太赫兹频率范围, 并针对准静磁问题中低频太赫兹正弦波辐照下, 电磁辐照的频率、持续时间以及电场强度对压控钙离子通道的钙离子流及其引起的细胞内钙离子浓度的增加量的影响进行研究, 并通过对细胞系统的温度变化数值仿真, 说明了太赫兹电磁辐照开启压控钙离子通道、进而增大细胞内钙离子浓度的效应为非热效应, 同时也指出, 随着辐照时间的持续增大, 细胞系统的温度变化会增大到不可忽略, 随之热效应也会逐渐显著. 同年, Bo 等^[18]针对低频太赫兹正弦波辐照中压控钙离子通道开启引起的钙离子流会出现随辐照电场的幅度增大而急剧减小的问题, 即太赫兹辐照对压控钙离子通道的抑制效应, 产生的细胞内钙离子浓度的增加量随辐照电场的幅度增大而先增大后急剧减小的问题, 展开进一步研究, 提出了利用低频太赫兹高斯脉冲对压控钙离子通道的钙离子流进行调控来减小抑制效应的调节方式, 并进行了数值仿真验证, 结果显示, 在低频太赫兹高斯脉冲对钙离子流的调控下 (如图 3(a) 所示), 细胞内钙离子浓度的增加量随电场幅度的变化曲线更加平缓, 极大地减小了正弦波辐照时

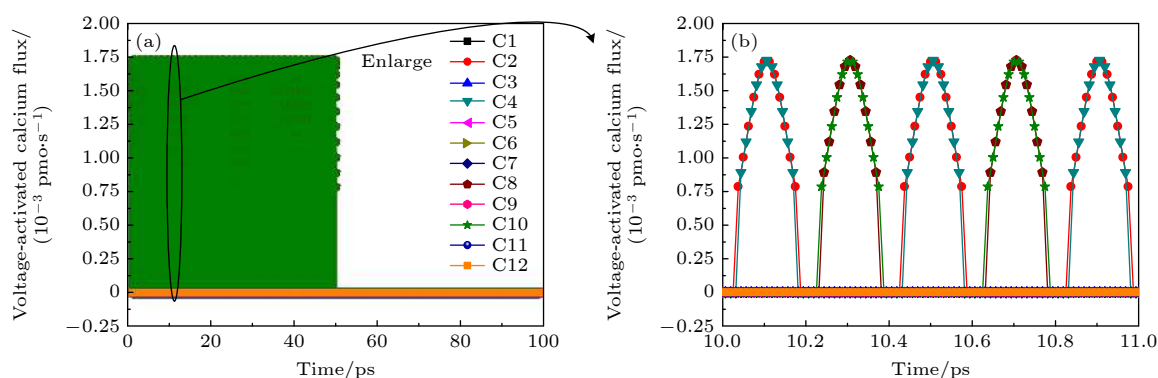


图 2 太赫兹辐照开启细胞膜压控钙离子通道, 产生跨膜运输的钙离子内流 (a) 50 ps 脉冲时间、2.5 THz 频率的太赫兹辐照下细胞膜压控钙离子通道模型 C1, C2, ..., C12 的钙离子流; (b) 图 (a) 中太赫兹辐照期间 1 ps 时间内的放大图^[14]

Fig. 2. Terahertz irradiation activates cell membrane voltage-gated calcium channels, inducing transmembrane transport calcium influx: (a) Calcium fluxes at voltage-gated calcium channel models C1, C2, ..., C12 in cell membrane under the terahertz irradiation with pulse duration of 50 ps and frequency of 2.5 THz; (b) enlarged view in 1 ps during terahertz irradiation in panel (a)^[14].

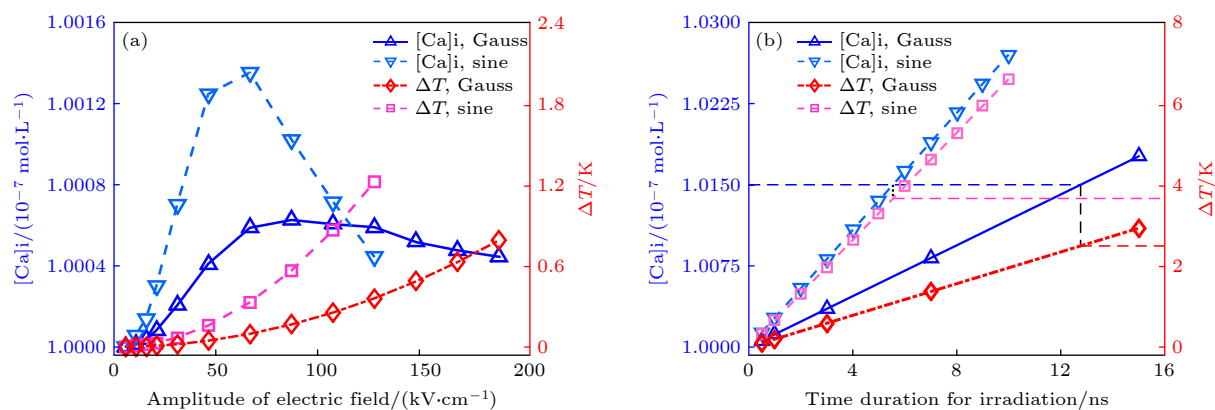


图3 相比于低频太赫兹正弦波辐照(图中sine)时,低频太赫兹高斯脉冲辐照(图中Gauss)下减小对压控钙离子通道的抑制效应且伴随的系统温度增加量更小, ($[Ca]_i$ 表示太赫兹电磁辐照下,细胞膜压控钙离子通道开启产生的跨膜运输的钙离子流引起的浓度增加后的细胞内钙离子浓度, ΔT 表示太赫兹辐照下细胞系统中最大温度升高值) (a) 太赫兹高斯脉冲辐照下相比于太赫兹正弦波辐照时 $[Ca]_i$ 随太赫兹辐照的电场幅值的变化曲线更加平缓,说明减小了对压控钙离子通道的抑制效应; (b) 太赫兹高斯脉冲辐照下相比于太赫兹正弦波辐照时在引起相同 $[Ca]_i$ 增加量时伴随的 ΔT 更小^[18]

Fig. 3. The reduction in the inhibition effect on voltage-gated calcium channel and in the concurrent system temperature rise in the case of low-frequency terahertz Gauss pulse irradiation ('Gauss' in the figure) compared with low-frequency terahertz sine wave irradiation ('sine' in the figure). $[Ca]_i$ is the intracellular calcium concentration after increase induced by the transmembrane transport calcium flux due to the activation of voltage-gated calcium channel in cell membrane under terahertz electromagnetic irradiation, ΔT is the maximum temperature rise in the cell system under terahertz irradiation. (a) THz Gauss pulse flattens more the relation curve of $[Ca]_i$ with terahertz-irradiated electric field amplitude compared with THz sine wave irradiation, and it indicates the reduction in the inhibition effect on voltage-gated calcium channel. (b) To raise the $[Ca]_i$ to a same amount, terahertz Gauss pulse irradiation induces much less concurrent ΔT than terahertz sine wave irradiation^[18].

压控钙离子通道的抑制效应, 并且在引起相同的钙离子浓度增加量的情况下(如图3(b)所示), 太赫兹高斯脉冲辐照时的温度增加量更小, 故而在对压控钙离子通道的钙离子流调控中更加不易引起附带的热效应。

2018年, Wei等^[15]采用太赫兹电磁场对患有中度精子活力不足的病人的精子细胞进行辐照, 实验有关的详细内容列在表1中, 实验观察到太赫兹辐照下精子细胞内钙离子浓度增大、精子活力显著增强。当在细胞外溶液中添加硝苯地平(Nifedipine)阻断细胞膜压控钙离子通道, 或者添加钙离子螯合剂乙二醇二乙醚二胺四乙酸(ethylene glycol tetraacetic acid, EGTA)减小细胞外钙离子浓度时(如图4所示), 精子活力增强的效应减弱了, 尽管他们没有测量太赫兹辐照下阻断压控钙离子通道时细胞内的钙离子浓度并与未阻断时进行比较分析, 但是通过太赫兹辐照下压控钙离子通道对精子活力效应的这一影响, 侧面印证了太赫兹辐照能够开启细胞膜压控钙离子通道, 增大细胞内的钙离子浓度。

2020年, 薄文斐^[54]推导了在通道蛋白分子层面的生理离子与太赫兹场之间的电磁相互作用理论,

在符合准静磁问题的低频太赫兹辐照下, 结合压控钙离子通道蛋白的简化空间结构物理模型, 根据麦克斯韦方程组电场边界条件, 推导出低频太赫兹电磁辐照下通道蛋白内侧与溶液环境分界面的电极化响应, 然后采用布朗动力学方法, 对低频太赫兹辐照下钙离子在通道轴线上输运的动力学过程进行数值仿真, 揭示出太赫兹辐照能够促使钙离子跨越通道内的能量势垒, 引起钙离子跨膜运输的物理过程, 也印证了太赫兹辐照能够开启压控钙离子通道。2021年, Guo等^[55]采用空间结构更为精细复杂的物理模型对压控钙离子通道蛋白进行模拟, 结果如图5(a)所示。通过布朗动力学方法对低频太赫兹辐照下通道内单个和多个钙离子的运动及轨迹进行数值仿真, 图5(b)中的结果说明钙离子输运的速率随辐照电场的幅度和频率增大而显著增大, 此外, 结果还说明钙离子跨膜运输过程的时间尺度在皮秒量级, 对应的频率处在太赫兹范围。

2021年, Li等^[56]构建了压控钙离子通道的分子动力学物理模型, 采用分子动力学仿真的方法, 对42.55和52.61 THz电磁辐照下的压控钙离子通道蛋白分子进行仿真模拟, 这两个频率分别为通道内羧基原子基团($-\text{COO}^-$)和羰基原子基团

($\text{C}=\text{O}$) 的共振频率, 发现辐照能够改变通道内钙离子的自由能分布、减小钙离子跨膜运输的自由

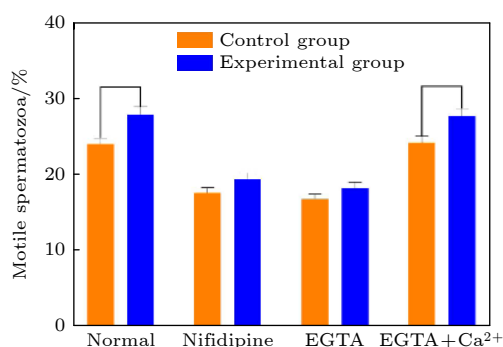
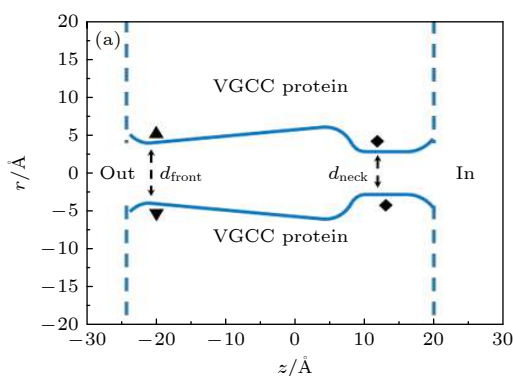


图4 硝苯地平阻断压控钙离子通道或者EGTA减小细胞外钙离子浓度时太赫兹电磁辐照对精子活力的影响结果图. 100 μL 清洗过的精子细胞培养在磷酸缓冲盐溶液中, 不再添加任何溶液时为正常组 (Normal 组), 在该溶液中添加 30 mmol/L 硝苯地平溶液时为 Nifedipine 组, 添加 1 mmol/L EGTA 溶液时为 EGTA 组, 添加 1 mmol/L EGTA 且还添加钙离子时为 EGTA+Ca²⁺ 组. 10 min 后实验组辐照 60 min. 太赫兹辐照后采用计算机辅助精子分析对精子活力进行测量. 精子样本采样自 10 位中度精子活力不足的病人, 每位的样本均分给各组. $*p < 0.05$ [15]

Fig. 4. Effect of terahertz electromagnetic irradiation on sperm motility in the case of blocking voltage-gated calcium channels with nifedipine or reducing the extracellular calcium concentration with EGTA. 100 μL washed sperm cells were incubated with phosphate-buffered saline with nothing (Normal), 30 mmol/L nifedipine (Nifedipine), 1 mmol/L EGTA (EGTA), or 1 mmol/L EGTA supplemented with calcium ions (EGTA+Ca²⁺). Then 10 minutes later, experimental groups were irradiated for 60 minutes. Sperm motility was measured using computer-assisted semen analysis after the terahertz irradiation. Sperm samples were taken from 10 mild asthenospermia patients and each sample was divided into all groups. $*p < 0.05$ [15].



能, 从而增强压控钙离子通道对钙离子的通透性, 该建模与仿真研究首次在蛋白分子的原子基团层面, 说明通道内羧基和羰基共振频率的中红外波辐照也能够增强压控钙离子通道对钙离子的通透性, 从而增大钙离子通道的电导、促进钙离子的跨膜运输.

3.1.2 太赫兹辐照下细胞膜压控钾离子通道的离子跨膜运输

细胞膜压控钾离子通道是神经细胞、肌细胞等细胞中钾离子跨膜运输的重要离子通道, 在产生和传输动作电位的过程中发挥着重要的作用 [57]. 2021 年, Liu 等 [19] 采用膜片钳技术记录小鼠前额叶皮层切片中锥体细胞的动作电位波形, 实验有关的详细内容列在表 1 中, 研究发现在压控钾离子通道内羰基共振频率 53.53 THz 的电磁波 (5.6 μm 中红外波) 辐照期间, 能够增大压控钾离子通道的钾离子流、变窄锥体细胞的动作电位波形, 从而产生对神经信号的调节效应 (如图 6 所示), 当撤去 53.53 THz 电磁波辐照时调节效应消失, 当再次辐照时调节效应再次出现, 因而调节效应表现出可逆性和可重复产生的性质.

3.1.3 太赫兹辐照下细胞膜主动运输通道的离子跨膜运输

细胞膜上主动运输离子通道通过消耗细胞新陈代谢中产生的能量进行主动离子跨膜运输, 维持着细胞膜两侧各种离子的平衡浓度 [58,59]. Bo 等 [18,53] 研究发现低频太赫兹电磁辐照能够引起细胞膜主

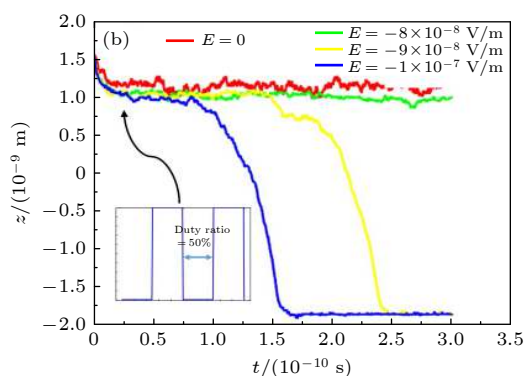


图5 低频太赫兹辐照下压控钙离子通道内钙离子跨膜运输的布朗动力学仿真 (a) 压控钙离子通道蛋白的布朗动力学二维模型结构, $\blacktriangle$ 表示偶极子, $\blacklozenge$ 表示负电荷残基; (b) 不同电场幅值的 1 THz 重频脉冲串辐照下通道方向上钙离子跨膜运输的运动轨迹线 [55]

Fig. 5. Brownian dynamics simulation of calcium ion transmembrane transport in voltage-gated calcium channel under low-frequency terahertz irradiation: (a) Brownian dynamics two-dimensional structure model of a voltage-gated calcium channel protein. $\blacktriangle$ denotes dipole, $\blacklozenge$ denotes negative charge residues; (b) the motion trajectories of calcium ion transmembrane transport in the direction of the channel irradiated by 1 THz pulse train with different electric field amplitudes [55].

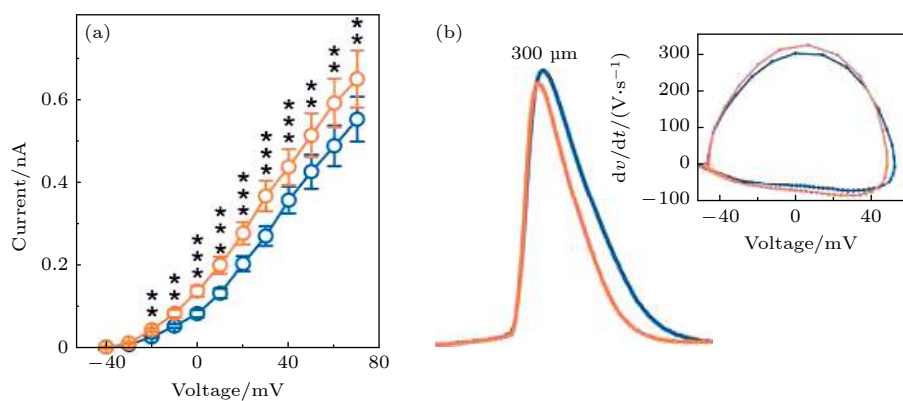


图6 距离辐射源 $300\ \mu\text{m}$ 处 $53.53\ \text{THz}$ 电磁波 ($5.6\ \mu\text{m}$ 中红外波) 辐照前以及辐照期间锥体细胞压控钾离子通道的电流-电压曲线以及动作电位波形图 (辐照前的曲线标示为蓝色, 辐照期间的曲线标示为橘黄色) (a) 细胞膜压控钾离子通道对钾离子跨膜运输的电流-电压曲线; (b) 锥体细胞动作电位波形和其相位图^[19]

Fig. 6. Current-voltage curves of voltage-gated potassium channel and action potential waveform in pyramidal cells before and during high-frequency terahertz electromagnetic irradiation in midinfrared frequency range at $300\ \mu\text{m}$ away. The curves before the irradiation are shown in blue, and the curves during the irradiation are shown in orange. (a) Current-voltage curves of potassium ion transmembrane transport in voltage-gated potassium channel in cell membrane. (b) Action potential waveforms and their phase plots in pyramidal cells^[19].

动运输的钙离子通道 (也叫细胞膜钙离子泵) 开启, 对钙离子进行跨膜运输. 此外, 低频太赫兹辐照期间主动运输的钙离子流相比于压控钙离子通道的钙离子流很小, 在辐照期间这部分钙离子流及其对细胞内钙离子浓度变化的影响可以忽略^[18,53].

3.2 太赫兹辐照下细胞膜上磷脂膜的大分子和离子跨膜运输

近年来, Cherkasova 等^[41] 和 Zapara 等^[60] 研究者们观察到, 太赫兹电磁辐照能够引起染料分子和血红蛋白分子等细胞膜不通透的大分子发生跨膜运输, 因而猜想太赫兹辐照下细胞膜产生膜穿孔, 又因为这些大分子均溶于水, 故而认为细胞膜穿孔中形成了亲水孔, 即细胞膜上形成了水溶液通透的穿孔, 产生的亲水孔在一段时间后能够闭合, 使细胞膜恢复到对大分子不通透的状态, 并且没有伴随温度的显著变化. 相关实验的详细内容如表 1 所列. 为了实现太赫兹生物效应的应用, 需要明晰这一过程产生的机理.

2018 年, Tang 等^[61] 采用分子动力学仿真的方法, 建立磷脂双分子层膜的细胞膜片段模型体系, 分别在太赫兹重复频率的皮秒电场脉冲串和太赫兹频率的正弦电场辐照下, 通过观察贯通膜两侧的水桥是否形成来判断膜穿孔是否形成, 仿真了磷脂膜界面水和系统中体相水的水分子偶极矩变化以及系统总势能变化, 结果表明在 $0.1\text{--}0.9\ \text{THz}$

的低频太赫兹辐照下, 当辐照电场的幅值不是特别大时, 太赫兹重频的电场脉冲串能够引起膜穿孔, 而太赫兹正弦电场却没有引起膜穿孔, 这两种辐照方式的区别在于正弦电场辐照中辐照电场的方向会随着正弦函数周期不断地反向, 而电场脉冲串辐照中辐照电场的方向不会反向, 故而正弦电场辐照只包含太赫兹频率分量, 而电场脉冲串包含太赫兹频率以及直流分量. 此外, 2015 年, Vernier 等^[62] 也采用一种皮秒电脉冲对太赫兹辐照下磷脂双分子层膜产生穿孔的过程进行了分子动力学仿真, 不过他们所采用的包含正负双极性的单个 $320\ \text{ps}$ 电脉冲的电磁频率大多集中在 MHz 及更低的频率范围, 其 GHz 及 THz 分量相对较少.

2020 年, Tang 等^[16] 采用分子动力学仿真的方法, 对太赫兹重频的包含正、负双极性的皮秒脉冲串辐照下磷脂双分子层膜的穿孔进行深入研究, 仿真结果说明, 双极性皮秒太赫兹脉冲串辐照下不易发生膜穿孔的原因是膜界面水分子随着双极性皮秒脉冲串电场的反转而持续地翻转和重新取向, 使得水分子不能够朝着一个方向持续运动而脱离磷脂和水的分界面, 双极性皮秒脉冲串比单极性皮秒脉冲串更加不易发生膜穿孔的特性, 说明了太赫兹重频的双极性皮秒脉冲串辐照具有对穿孔效应的双极消除作用. 同年, Tang 等^[63] 采用分子动力学仿真的方法, 进一步研究了如图 7(a) 所示的磷脂双分子层膜上嵌有一个 KcsA 钾离子通道蛋白

表 1 太赫兹辐射下细胞膜生物效应的实验详细内容
Table 1. Experimental details about the biological effects of terahertz irradiation on cell membrane.

光源类型	光源波段	光源功率及方式 (脉冲/连续)	光源极化情况	实验目的	实验载体	实验结果	参考文献
光导天线	0.1—3 mm (0.1—3 THz)	平均功率密度约 60 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, /(辐照 时间60 min)	—	研究太赫兹 辐射对精子 的影响	精子细胞	太赫兹辐射增强精子活力(相比对照组 增大21%)、增加细胞内钙离子浓度(钙 离子标记物的荧光强度相比对照组增加 21%); 当去掉细胞外钙离子或阻断细胞 膜压控钙离子通道时, 该效应的结果与 对照组相比不具有统计显著性	[15]
量子级联 激光器	5—11 μm (27—60 THz)	距离激光器光源 300 μm 处功率密度为 0.003 $\mu\text{W}/\mu\text{m}^2$, 脉冲 (100—500 ns脉宽, 10—100 kHz 重复频率, 辐照时间10—200 s)	—	研究特定波长 的中红外波能 否对离子通道 活动、神经信号 和运动感觉行 为产生非热的 调节效应	小鼠前额 叶皮层切 片中锥体 细胞, 斑 马鱼幼体	5.6 μm 波长(53.53 THz)电磁波辐照期 间能够非热地增大压控钾离子通道的钾 离子流(电流-电压曲线斜率相比对照组 增大9%)、使锥体细胞的动作电位波形 变窄(相比对照组减小21%), 当停止辐 照时调节效应消失, 再次辐照时调节效 应再次出现. 对于紫外光刺激引起的斑 马鱼C状弯曲的惊跳反应, 5.6 μm 波长 辐照抑制了弱紫外光刺激下惊跳反应、 而增强了强紫外光刺激下的惊跳反应 (惊跳反应中鱼尾部的角度-紫外光强度 曲线斜率相比对照组增大109%, 尾部的 角速度-紫外光强度曲线斜率相比对照 组增大116%)	[19]
自由电子 激光器	130和150 μm (2.3 和2.0 THz)	平均功率密度 0.5—20 mW/cm^2 , 脉 冲(30—100 ps脉宽, 4.6—11.2 MHz重复频 率, 2.3 THz时辐照时间 0.6 min, 2.0 THz时辐 照60 min)	—	研究太赫兹辐 照能否引起细 胞膜完整性、屏 障特性功能的 改变	离体培养 的静水椎 实螺神经 细胞	2.3 THz辐照能够引起细胞膜可逆的穿 孔(相比对照组增大87%), 将细胞外染 料分子导入细胞内, 引起细胞膜屏障特 性及完整性的改变; 2.0 THz没有引起 细胞膜穿孔	[41,60]
返波管	0.9—1.7 mm (0.18—0.33 THz)	3 mW/cm^2 , /(辐照时 间180 min)	—	研究太赫兹辐 照对血细胞的 影响	红细胞	太赫兹辐射引起红细胞渗透压的减小, 血红蛋白大分子从红细胞内释放进入细 胞外溶液环境	[41]
自由电子 激光器	130 μm (2.3 THz)	平均功率密度 0.5—20 mW/cm^2 , 脉 冲(30—100 ps脉宽, 4.6—11.2 MHz重复频 率, 辐照时间30 s)	—	检测2.3 THz辐 照下细胞膜穿 孔能否由膜上 激活的氧化代 谢物导致	离体培养 的静水椎 实螺神经 细胞	添加抗氧化剂后细胞膜穿孔的效应减弱 (相比对照组减小93%), 抗氧化剂能够 作为细胞膜通透性改变的调节因子, 保 护细胞不受这一过程的不利效应的影响	[60]

时对太赫兹重频的皮秒脉冲串辐照下膜穿孔的影响, 仿真结果显示通道蛋白分子本身没有发生穿孔, 穿孔发生在磷脂双分子层膜上, 如图 7(b) 所示. 另外, 通道蛋白能够影响磷脂双分子层膜的平均穿孔发生时间, 且影响作用与分子动力学仿真中包含钾离子通道的磷脂膜的体系大小有关, 仿真结果还说明, 蛋白质在皮秒脉冲串辐照或者没有电场辐照时相比在常数电场辐照时振荡更加剧烈, 并且随重频的增大蛋白质振荡增强.

2021 年, Bo 等 [64] 在细胞层面的生理离子与太赫兹场电磁相互作用理论 [53] 的基础上, 充分考虑细胞膜容性离子电流、离子通道蛋白的净离子电流和膜穿孔形成的亲水孔对离子跨膜运输的离子电流, 在整个细胞层面(如图 8(a) 所示), 研究了膜穿

孔对离子跨膜运输中的细胞膜通透性电导的影响, 数值结果如图 8(b) 所示, 结果显示出太赫兹重频的皮秒高斯脉冲串辐照下, 细胞膜的电导首先在细胞中垂直于太赫兹电场的细胞膜处增大, 然后膜电导增大的现象从垂直于太赫兹电场的细胞膜处朝着平行于太赫兹电场的细胞膜处逐渐出现, 表明在太赫兹辐照下垂直于太赫兹电场的细胞膜区域比平行于太赫兹电场的膜区域更加易于产生膜穿孔. 此外, 数值结果还表明, 在垂直于太赫兹电场的细胞膜区域中, 当太赫兹电场的方向与膜电位生物电场的方向相同时细胞膜更加容易产生穿孔, 并且膜穿孔形成的时间随太赫兹电场强度的增大而减小, 而膜电导随着太赫兹电场强度的增大而增大.

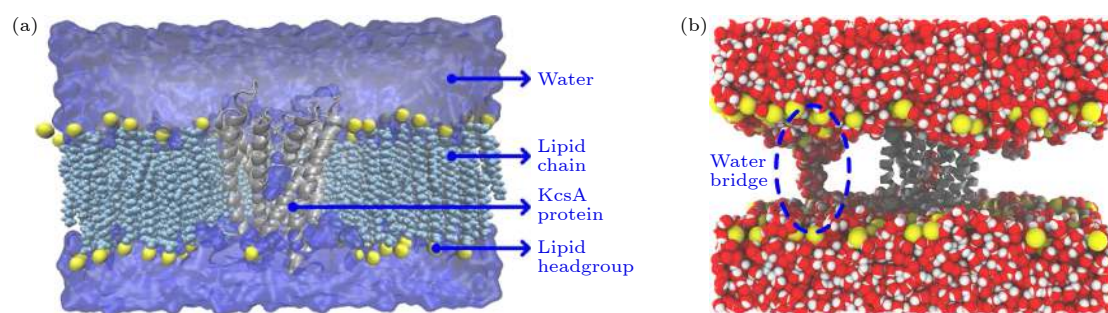


图7 太赫兹重频的皮秒脉冲串辐照下嵌有 KcsA 钾离子通道蛋白的磷脂双层膜片段穿孔的分子动力学仿真 (a) 嵌有 KcsA 钾离子通道蛋白的磷脂双层膜片段的分子动力学模型, 黄色小球表示磷脂头部基团, 浅蓝色球珠链表示磷脂分子链, 灰色螺旋结构为 KcsA 通道蛋白, 水分子用透明色表示; (b) 0.9 THz 重频的皮秒脉冲串辐照下 4.24 ns 时刻水桥形成, 产生膜穿孔^[63]

Fig. 7. Molecular dynamics simulation of electroporation of phospholipid bilayer membrane inserted with a KcsA potassium channel protein irradiated by picosecond pulse trains (psPT) with terahertz repetition frequency. (a) Molecular dynamics simulation model of phospholipid bilayer membrane inserted with a KcsA potassium channel protein. The phospholipid headgroups are represented as yellow balls, the lipid chains are represented as light blue beaded chains, the KcsA channel is shown as gray helical structure, and water is shown as transparent. (b) Membrane electroporation forms by the formation of water bridge at 4.24 ns with the applied psPT with 0.9 THz^[63].

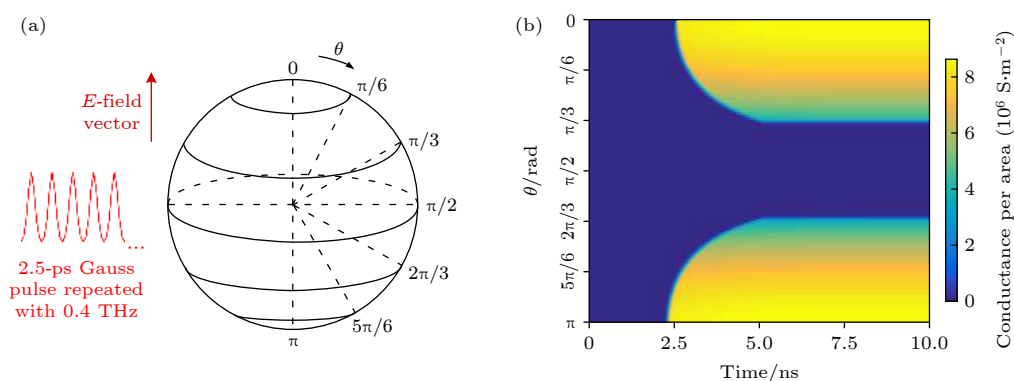


图8 太赫兹重频的皮秒高斯脉冲串辐照下细胞膜穿孔形成的亲水孔对跨膜运输的离子的电导的影响 (a) 0.4 THz 重复频率的 2.5 ps 高斯脉冲串辐照单个细胞的模型示意图, θ 表示球坐标系中的极角, 辐照的电场矢量表示为红色箭头; (b) 细胞膜亲水孔形成引起的细胞不同 θ 处细胞膜对跨膜运输的离子的电导密度随时间的变化; 电导密度的大小由右侧颜色条表示, 单位为 S/m^2 ^[64]

Fig. 8. Effect of picosecond Gauss pulse train with terahertz repetition frequency on the conductance of transmembrane transport ions due to the formation of hydrophilic pores by membrane electroporation: (a) Schematic illustration of the model of a cell irradiated by 2.5 ps Gauss pulse train with repetition frequency of 0.4 THz. θ is the polar angle in spherical coordinate system, the electric field E -field vector of irradiation is shown as red arrow. (b) Membrane conductance per area to the transmembrane transport ions at different θ of the cell versus time because of the formation of cell membrane hydrophilic pores. Conductance per area is shown by color bar on the right side in S/m^2 ^[64].

4 太赫兹辐照下细胞膜生物效应的潜在应用及其作用

4.1 太赫兹电磁波辐照作为生命医药的潜在应用

细胞膜上离子的跨膜运输在生物活动和功能中发挥着重要的作用, 例如, 钙离子跨膜运输引起细胞内钙离子浓度的增大能够促进细胞的分裂以及增强精子的活力^[65,66], 在无创的、非电离的太赫兹电磁辐照下钙离子发生跨膜运输增大细胞内的

钙离子浓度^[14,15,18,53], 从而促进受损伤生物组织中细胞的分裂和新生细胞的生成, 产生类似于生命医药的功能作用, 有助于加速受损伤生物组织的康复; 此外, 太赫兹电磁辐照增大细胞内的钙离子浓度亦有助于精子活力不足的康复^[15]. 故而太赫兹电磁辐照调节细胞膜的离子跨膜运输, 能够实现太赫兹辐照作为一种生命医药的应用.

4.2 太赫兹电磁波辐照调节神经生物活动功能的潜在应用

钙离子、钠离子和钾离子的跨膜运输也是神经

活动的基础, 钙离子跨膜运输增大细胞内的钙离子浓度能够引起神经递质的释放, 引发神经细胞之间的通信, 而钠离子和钾离子的跨膜运输能够产生和传输细胞膜的动作电位, 实现神经细胞内电信号的通信^[57], 太赫兹电磁辐照调节细胞膜离子通道蛋白的开启和关闭状态^[14,18,19,53,55,56], 能够调节离子的跨膜运输产生对神经电活动的调节作用, 例如调节细胞膜压控钾离子通道引起动作电位波形的变化, 实现太赫兹电磁辐照在脑功能及神经调节中的应用^[19].

另外, 太赫兹电磁辐照还能够使细胞膜的磷脂膜部分产生亲水孔^[16,41,60,61,63,64], 不仅有助于药物分子等物质的跨膜运输, 而且也会引起离子的跨膜运输^[64], 因而太赫兹辐照调节磷脂膜产生可闭合的亲水孔可以对神经生物活动等进行辅助调节.

4.3 太赫兹电磁波辐照在人工智能领域的潜在应用

太赫兹波段的短波段(中红外波段)能够通过神经细胞轴突的髓鞘结构、以及髓鞘间的郎飞氏节进行传输, 由于中红外波对生物组织具有较好的穿透性, 所以在人机/脑机通信中不需要植入电极或者其他设备^[24], 而太赫兹波段作为潜在的第六代(sixth-generation, 6G)通信的电磁波段, 具有超宽带通信的特性, 其带宽在理论上比毫米波波段的带宽大3个数量级^[26,67], 因此, 太赫兹电磁波为无创的人机/脑机接口提供了信息交互的超宽带通信信道.

另外, 细胞内钙离子、钠离子和钾离子等生命离子的浓度亦是脑记忆、脑信息处理以及信息计算等脑认知功能中信息存储的重要单元和信息参数^[68–70], 太赫兹电磁辐照下离子的跨膜运输能够引起神经细胞内这些重要离子的浓度改变^[14,18,19,53], 从而实现太赫兹电磁波以无创、非电离辐照的方式在脑认知机理研究中的应用, 进而在生物脑启发的人工智能发展中发挥应用.

5 总结和展望

太赫兹科学技术与生物科学相结合的深入发展不断展现和说明了太赫兹电磁波广泛而重要的应用价值, 太赫兹生物效应研究不但揭示出太赫兹电磁波辐照应用具有安全性, 而且说明太赫兹电磁

波在生命医药、神经调节以及人工智能等重要领域也具有新的重要科学和应用价值. 太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应是大部分太赫兹生物效应产生的机理, 而细胞膜也是太赫兹电磁辐照时首先感应到太赫兹电磁场的细胞结构.

近年来研究者们对太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应进行了广泛、深入的研究, 揭示了太赫兹辐照下磷脂膜介电响应特性受细胞膜与水溶液环境分界面上结合水的影响作用以及结合水的物理特性, 发现了太赫兹电磁辐照时能够开启细胞膜上压控钙离子通道、压控钾离子通道、以及主动运输的钙离子通道从而对生命离子进行跨膜运输的科学现象, 以及太赫兹电磁辐照能够在细胞膜的磷脂膜部分产生亲水孔从而对大分子和离子进行跨膜运输的科学现象, 引起的离子和大分子的跨膜运输能够实现对神经活动等生物活动功能的调节作用, 为太赫兹电磁波辐照在生命医药、以及在神经调节和人工智能等重要领域的应用奠定了重要的基础.

尽管研究者们对太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应开展了大量的研究, 但是相关的实验研究较为缺乏, 有待开展大量研究. 现阶段的实验研究能够说明 2.3 THz 的电磁波辐照能产生可逆的神经细胞的细胞膜穿孔^[41,60], 0.1—3 THz 的电磁波辐照能够开启细胞膜压控钙离子通道, 引起精子细胞活力的增强^[15], 53.53 THz 的电磁波能够与压控钾离子通道内的羰基发生共振, 从而开启神经细胞的细胞膜压控钾离子通道^[19], 但是由于压控钙离子通道中负责门控作用的原子基团在 0.1—3 THz 频率范围内没有显著的共振频率峰^[56], 因此在这一频率范围内压控钙离子通道的开启不太可能由太赫兹波发生的频率共振引起, 对于非共振太赫兹频率下压控钙离子通道开启的机理需要进一步研究, 如压控钙离子通道的开启是太赫兹辐照直接开启、还是通过开启压控钠离子通道而开启、还是通过产生细胞膜穿孔而开启等; 进而研究非共振太赫兹波, 特别是 0.1—10 THz 波段的非共振太赫兹波对细胞膜压控钠离子通道、压控钾离子通道、压控钙离子通道和膜穿孔的调节作用及规律, 研究这些压控离子通道开启以及膜穿孔形成的太赫兹电磁辐照阈值条件等. 在广义太赫兹波段的短波段(中红外波段)中, 也需要进一步研究太赫兹辐照的电磁频率对细胞膜压控离子通道的调节作用及规律, 并且探索研究太赫兹辐照频率没处于压控离子通

道中负责门控作用的原子基团的共振频率时, 短波段的太赫兹波与压控离子通道蛋白及磷脂膜之间电磁相互作用的物理过程和机理.

在太赫兹辐照下细胞膜介电响应特性的实验研究中, 现阶段均是采用类细胞膜磷脂成分的磷脂分子在水溶液中形成仿生物膜的磷脂膜对细胞膜的介电响应特性进行研究^[43–46], 未来需要设计实验, 对生物细胞的细胞膜进行提取并且提纯, 在细胞膜两侧处于标准生理盐溶液的环境下对细胞膜的介电响应特性进行实验测量和研究, 并且对不同类型生物细胞的细胞膜介电响应特性进行实验测量和相互对比研究.

由于细胞膜在生物活动和功能中发挥着非常重要的作用, 现阶段太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应研究的进展成果和科学发现只可谓冰山一角, 为了实现太赫兹电磁波辐照的广泛应用, 大量未知的细胞膜生物效应及相关机理有待进一步研究和揭示, 包括: 揭示脑认知过程微观物理机理的理论和实验研究, 如通过太赫兹辐照下量子生物学的发展, 在原子层面揭示细胞及分子层面脑认知产生及信息处理过程的微观物理机理; 太赫兹电磁波辐照在脑认知机理探索及人机/脑机信息交互中应用的细胞模型构建与发展基础研究; 基于太赫兹的体域通信网构建和人机/脑机交互应用研究等. 尽管太赫兹电磁波辐照应用的道路上还存在诸多未知的研究需要探索, 但是有充分理由相信, 经过我国科技工作者的不断努力, 相关具有国际领先水平的研究成果必将为我国建设科技强国做出重要贡献. 由于作者自身水平有限, 加之太赫兹辐照下细胞膜生物效应的研究尚属于新兴的前沿交叉领域, 发展时间短、涉及学科门类众多, 文中难免不当之处或参考文献的挂一漏万, 如蒙专家和读者谅解并指出, 作者不胜感激.

参考文献

- [1] Liu S G 2006 *China Basic Sci.* **1** 7 (in Chinese) [刘盛纲 2006 中国基础科学 **1** 7]
- [2] Liu S G, Zhong R B 2009 *J. Univ. Electron. Sci. Technol. China* **38** 481 (in Chinese) [刘盛纲, 钟任斌 2009 电子科技大学学报 **38** 481]
- [3] Feng H, Li F, Chen T N 2013 *J. THz Sci. Electron. Inform. Technol.* **11** 827 (in Chinese) [冯华, 李飞, 陈图南 2013 太赫兹科学与电子信息学报 **11** 827]
- [4] Zhou J, Liu S G 2014 *Mod. Appl. Phys.* **5** 85 (in Chinese) [周俊, 刘盛纲 2014 现代应用物理 **5** 85]

- [5] Mao L, Liu Y, Tian H Y, Yang K, Zhang Y, Fu W L 2018 *Int. J. Lab. Med.* **39** 74 (in Chinese) [毛莉, 刘羽, 田晖艳, 杨柯, 张阳, 府伟灵 2018 国际检验医学杂志 **39** 74]
- [6] Hou H Y, Fu Z P, Li G D, Yang J Y, Ma K W 2015 *Prog. Biomed. Eng.* **36** 99 (in Chinese) [侯海燕, 符志鹏, 李光大, 杨建英, 麻开旺 2015 生物医学工程进展 **36** 99]
- [7] He M X, Chen T 2013 *J. Electron. Meas. Instrum.* **26** 471 (in Chinese) [何明霞, 陈涛 2013 电子测量与仪器学报 **26** 471]
- [8] Dalzell D R, McQuade J, Vincelette R, Ibey B, Payne J, Thomas R, Roach W P, Roth C L, Wilmink G J 2010 *Proc. SPIE* **7562** 75620M
- [9] Yi R H, Peng R Y, Wang B, Zhao L 2018 *Chin. J. Radiol. Med. Prot.* **38** 230 (in Chinese) [伊如汉, 彭瑞云, 王波, 赵黎 2018 中华放射医学与防护杂志 **38** 230]
- [10] Xie P F, Liu X D, Sun Y W 2019 *Chin. J. Lasers* **46** 0614013 (in Chinese) [谢鹏飞, 刘旭东, 孙怡雯 2019 中国激光 **46** 0614013]
- [11] Ostrovskiy N V, Nikituk C M, Kirichuk V F, Krenitskiy A P, Majborodin A V, Tupikin V D, Shub G M 2005 *Joint 30th Intl. Conf. on Infrared and Millimeter Waves & 13th Intl. Conf. on Terahertz Electronics* Williamsburg, USA September 19–23, 2005 p301
- [12] Kirichuk V F, Andronov E V, Mamontova N V, Tupicin V D, Mayborodin A V 2008 *Bull. Exp. Biol. Med.* **146** 293
- [13] Chen T Y, Yang Y C, Sha Y N, Chou J R, Liu B S 2015 *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2015** 207245
- [14] Bo W, Xu J, Tang J, Yang Y, Ma J, Wang Z, Gong Y 2017 *IRMMW-THz Cancun, Mexico, August 27–September 01, 2017* p1
- [15] Wei C, Zhang Y, Li R, Wang S, Wang T, Liu J, Liu Z, Wang K, Liu J, Liu X 2018 *Biomed. Opt. Express* **9** 3998
- [16] Tang J, Ma J, Guo L, Wang K, Yang Y, Bo W, Yang L, Wang Z, Jiang H, Wu Z, Zeng B, Gong Y 2020 *Bba-Biomembranes* **1862** 183213
- [17] Wu K, Qi C, Zhu Z, Wang C, Song B, Chang C 2020 *J. Phys. Chem. Lett.* **11** 7002
- [18] Bo W, Guo L, Wang K, Ma J, Tang J, Wu Z, Zeng B, Gong Y 2020 *IEEE Access* **8** 133673
- [19] Liu X, Qiao Z, Chai Y, Zhu Z, Wu K, Ji W, Li D, Xiao Y, Mao L, Chang C, Wen Q, Song B, Shu Y 2021 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **118** e2015685118
- [20] Zhang J, He Y, Liang S, Liao X, Li T, Qiao Z, Chang C, Jia H, Chen X 2021 *Nat. Commun.* **12** 2730
- [21] Kirichuk V F, Ivanov A N, Antipova O N, Krenitskiy A P, Mayborodin A V, Tupikin V D 2008 *Bull. Exp. Biol. Med.* **145** 75
- [22] Tsurkan M V, Smolyanskaya O A 2013 *APMC Seoul, Korea, November 5–8, 2013* p630
- [23] Bondar N P, Kovalenko I L, Avgustinovich D F, Khamoyan A G, Kudryavtseva N N 2008 *Bull. Exp. Biol. Med.* **145** 401
- [24] Liu G, Chang C, Qiao Z, Wu K, Zhu Z, Cui G, Peng W, Tang Y, Li J, Fan C 2019 *Adv. Funct. Mater.* **29** 1807862
- [25] Wang Y H, Wang L, Wu J Z 2021 *Acta Phys. Sin.* **70** 158703 (in Chinese) [王艳红, 王磊, 武京治 2021 物理学报 **70** 158703]
- [26] Hajiyat Z R M, Ismail A, Sali A, Hamidon M N 2021 *Optik* **231** 166415
- [27] Grade J, Haydon P, van der Weide D 2007 *Proc IEEE* **95** 1583
- [28] Liu G Z 2018 *Chin. Sci. Bull.* **63** 3864 (in Chinese) [刘国治 2018 科学通报 **63** 3864]
- [29] Fröhlich H 1980 *Adv. Electron. Electron Phys.* **53** 85
- [30] Ito H, Minamide 2010 *OECC Sapporo, Japan, July 5–9, 2010* p528

- [31] Geyko I A, Smolyanskaya O A, Sulatsky M I, Parakhuda S E, Sedykh E A, Odlyanitskiy E L, Khodzitsky M K, Zabolotniy A G 2015 *ECBO* Munich, Germany, July 21–23, 2015 p95420E
- [32] Koyama S, Narita E, Shimizu Y, Shiina T, Taki M, Shinohara N, Miyakoshi J 2016 *Int. J. Environ. Res. Public Health* **13** 8
- [33] Wilmink G J, Rivest B D, Ibey B L, Roth C L, Bernhard J, Roach W P 2010 *Proc. SPIE* **7562** 75620L
- [34] Wilmink G J, Rivest B D, Roth C C, Ibey B L, Payne J A, Cundin L X, Grundt J E, Peralta X, Mixon D G, Roach W P 2011 *Laser Surg. Med.* **43** 152
- [35] Wilmink G J, Ibey B L, Roth C L, Vincelette R L, Rivest B D, Horn C B, Bernhard J, Roberson D, Roach W P 2010 *Proc. SPIE* **7562** 75620K
- [36] Borovkova M, Serebriakova M, Fedorov V, Sedykh E, Vaks V, Lichutin A, Salnikova A, Khodzitsky M 2017 *Biomed. Opt. Express* **8** 273
- [37] Silva G A 2018 *Front. Neurosci.* **12** 843
- [38] Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser C A, Krieger M, Scott M P, Zipursky L, Darnell J 2003 *Molecular Cell Biology* (5th Ed.) (New York: W. H. Freeman)
- [39] Beneduci A, Cosentino K, Romeo S, Massa R, Chidichimo G 2014 *Soft Matter* **10** 5559
- [40] Romanenko S, Siegel P H, Wagenaar D A, Pikov V 2014 *J. Neurophysiol.* **112** 2423
- [41] Cherkasova O P, Serdyukov D S, Ratushnyak A S, Nemova E F, Kozlov E N, Shidlovskii Y V, Zaytsev K I, Tuchin V V 2020 *Opt. Spectrosc.* **128** 855
- [42] Xiang Z, Tang C, Chang C, Liu G 2020 *Sci. Bull.* **65** 308
- [43] Paparo D, Tielrooij K, Bakker H, Bonn M 2008 *TERA Alushta, Ukraine*, October 2–4, 2008 p39
- [44] Paparo D, Tielrooij K J, Bakker H, Bonn M 2009 *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **500** 108
- [45] Hishida M, Tanaka K 2011 *Phys. Rev. Lett.* **106** 158102
- [46] Pan Y T, Lü J H 2017 *Laser Optoelectron. Prog.* **54** 043001 (in Chinese) [潘亚涛, 吕军鸿 2017 激光与光电子学进展 **54** 043001]
- [47] Yamada T, Takahashi N, Tominaga T, Takata S I, Seto H 2017 *J. Phys. Chem. B* **121** S322
- [48] Guo L, Bo W, Tang J, Wang K, Ma J, Yang Y, Jiang H, Wu Z, Zeng B Q, Gong Y B 2019 *Photonics & Electromagnetics Research Symposium-Fall (PIERS-Fall)* Xiamen, China, December 16–20, 2019 pp2426–2430
- [49] Zhu Z, Chang C, Shu Y, Song B 2020 *J. Phys. Chem. Lett.* **11** 256
- [50] Zhu Z, Chen C, Chang C, Song B 2021 *ACS Photonics* **8** 781
- [51] Sperelakis N 2001 *Cell Physiology Sourcebook: A Molecular Approach* (3rd Ed.) (Academic Press)
- [52] Jones S W 1998 *J. Bioenerg. Biomembr.* **30** 299
- [53] Bo W, Guo L, Yang Y, Ma J, Wang K, Tang J, Wu Z, Zeng B, Gong Y 2020 *IEEE Access* **8** 10305
- [54] Bo W F 2020 *Ph. D. Dissertation* (Chengdu: University of Electronic Science and Technology of China) (in Chinese) [薄文斐 2020 博士学位论文 (成都: 电子科技大学)]
- [55] Guo L, Bo W, Wang S, Wang K, Tang J, Ma J, Gong Y 2021 *IRMMW-THz Chengdu, China*, August 29–September 3, 2021 p1
- [56] Li Y, Chang C, Zhu Z, Sun L, Fan C 2021 *J. Am. Chem. Soc.* **143** 4311
- [57] Malmivuo J, Plonsey R 1995 *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields* (Oxford: Oxford University Press)
- [58] Brini M, Carafoli E 2011 *CSH Perspect. Biol.* **3** a004168
- [59] Zushi I, Shimura M, Tamai M, Kakazu Y, Akaike N 1998 *Neuropharmacology* **37** 1053
- [60] Zapara T A, Treskova S P, Ratushniak A S 2015 *J. Surf. Invest-X-Ray* **9** 869
- [61] Tang J, Yin H, Ma J, Bo W, Yang Y, Xu J, Liu Y, Gong Y 2018 *J. Membrane Biol.* **251** 681
- [62] Vernier P T, Levine Z A, Ho M C, Xiao S, Semenov I, Pakhomov A G 2015 *J. Membrane Biol.* **248** 837
- [63] Tang J, Ma J, Guo L, Wang K, Yang Y, Bo W, Yang L, Jiang H, Wu Z, Zeng B, Gong Y 2020 *J. Membrane Biol.* **253** 271
- [64] Bo W, Che R, Guo L, Wang Y, Guo L, Gao X, Sun K, Wang S, Gong Y 2021 *IRMMW-THz Chengdu, China*, August 29–September 3, 2021 p1
- [65] Lubart R, Friedmann H, Levinshal T, Lavie R, Breitbart H 1992 *J. Photochem. Photobiol., B* **15** 337
- [66] Deliot N, Constantin B 2015 *Bba-Biomembranes* **1848** 2512
- [67] Zhang L, Liang Y C, Niyato D 2019 *China Commun.* **16** 1
- [68] Forrest M D 2014 *Front. Physiol.* **5** 472
- [69] Forrest M D 2014 *Front. Comput. Neurosc.* **8** 86
- [70] Benarroch E E 2011 *Neurology* **76** 287

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Research progress of biological effects of cell membrane under infrared and terahertz irradiationBo Wen-Fei[†] Che Rong[‡] Kong Lei Zhang Ming-Jie Zhang Xiao-Bo*(College of Information and Communication, National University of Defense Technology, Xi'an 710106, China)*

(Received 1 November 2021; revised manuscript received 8 December 2021)

Abstract

Irradiation of terahertz electromagnetic wave including its short-wave band in infrared wave shows broad and important application prospects in biological science due to its noninvasive and nonionizing nature. Cell membrane is an important biological barrier for keeping cell integrity and homeostasis, and it is also the cellular structure that electromagnetic fields act first on in the case of terahertz irradiation. The responses of cell membrane to the electromagnetic fields are the mechanisms for most of the biological effects of terahertz irradiation. First, in this paper are expatiated the application safety of terahertz irradiation and its new application prospects in life medicine, neural regulation and artificial intelligence. Then, systematically described are the researches and developments in the biological effects of cell membrane under terahertz electromagnetic irradiation from the following four aspects: the dielectric response characteristics of phospholipid membrane to terahertz electromagnetic irradiation, the transmembrane transport of ions through membrane ion channel proteins under the irradiation, the transmembrane transport of macromolecules and ions through phospholipid membrane under the irradiation, and the potential applications and role of biological effects of cell membrane under the irradiation. Meanwhile, introduced in this paper are the scientific discoveries that terahertz electromagnetic irradiation is able to activate voltage-gated calcium channels, voltage-gated potassium channels and active transport calcium channels in cell membrane and to create hydrophilic pores on the phospholipid membrane of cell membrane. Finally, the directions of future efforts to study the biological effects of cell membrane under terahertz irradiation are presented.

Keywords: biological effects of infrared and terahertz irradiation, membrane ion channel protein, electromagnetic field interaction, substance transmembrane transport

PACS: 87.50.U–, 87.50.uj, 87.64.km, 87.16.dp

DOI: 10.7498/aps.70.20212030

[†] Corresponding author. E-mail: bowf@foxmail.com

[‡] Corresponding author. E-mail: anion007@126.com



太赫兹波生物效应

彭晓昱 周欢

Biological effects of terahertz waves

Peng Xiao-Yu Zhou Huan

引用信息 Citation: [Acta Physica Sinica](#), 70, 240701 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211996

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211996>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

太赫兹波生物效应*

彭晓昱^{1)2)†} 周欢¹⁾²⁾³⁾

1) (中国科学院重庆绿色智能技术研究院, 太赫兹技术研究中心, 重庆 400714)

2) (中国科学院大学重庆学院, 重庆 400714)

3) (重庆大学, 重庆 400044)

(2021 年 10 月 27 日收到; 2021 年 12 月 4 日收到修改稿)

太赫兹波能被生物组织中的水强烈吸收, 能与生物组织中生物大分子和这些分子间的弱相互作用产生共振, 因而太赫兹波在生物医学中有许多潜在的应用. 尽管单个太赫兹光子能量很低, 对生物组织没有电离损伤作用, 但是随着强度增大, 太赫兹波会对生物细胞和组织产生一系列生物效应. 由于太赫兹波参数和受辐照生物材料等辐照条件不同, 将导致不同的生物学效应, 包括以热效应为主和以非热效应为主导的生物学效应. 本文讨论了这两种效应的物理机理, 介绍了适合用于生物效应研究的现今主要的强太赫兹辐射源种类, 综述了典型的太赫兹波的生物效应具体表现和已有的研究进展, 展望了太赫兹波生物效应的潜在应用以及面临的挑战.

关键词: 太赫兹波, 生物效应, 热效应, 非热效应**PACS:** 07.57.Hm, 87.50.U-, 87.50.st**DOI:** 10.7498/aps.70.20211996

1 引言

太赫兹波通常是指频率范围在 0.1—10 THz, 波长在 3—0.03 mm 之间的电磁波. 太赫兹波在生物医学中有许多潜在的应用, 主要由于其具有以下独特性质: 1) 能被生物组织中的水强烈吸收; 2) 生物组织中蛋白质、DNA、RNA、脂类、糖类等生物大分子骨架振动、转动以及分子之间弱的相互作用 (氢键、范德瓦耳斯力等) 正好位于 THz 频段范围内, 太赫兹波与这些生物大分子作用可以产生共振, 因此其特征共振吸收峰可用于检测物质结构和成分的微小变化, 为分析细胞结构和医学诊断提供了新方法; 3) 太赫兹光子能量低 (1 THz-4.1 meV), 不会直接对生物组织产生电离损伤, 因而波束强度较低时可安全用于人体和其他生物材料的检测和

成像. 目前, 基于较低能量的太赫兹波的光谱探测技术已用于生物分子的表征和获取生物分子的信息^[1] 或者用于生物组织中某种成份的测定^[2], 以及通过太赫兹成像技术用于肿瘤细胞和肿瘤组织的诊断^[3].

尽管单个太赫兹光子对生物组织没有类似于 X 射线那样的直接电离损伤作用, 但是随着波束强度的增大, 太赫兹波会对生物细胞和组织产生一系列生物效应, 包括热效应和非热效应导致的二次效应, 如导致组织温度升高, 影响基因表达, 促使细胞增殖, 导致肿瘤抑制因子和细胞周期调节蛋白表达明显升高, 影响细胞的形态和细胞膜的通透性, 引起生物大分子构象和功能发生变化或损伤生物大分子, 甚至可能导致细胞凋亡和坏死而损伤生物组织等.

本文包含以下 6 个部分: 第 1 节引言中一般性

* 国家重点研发计划 (批准号: 2017YFA0701000) 和 NSAF 联合基金 (批准号: U2030119) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: xypeng@cigit.ac.cn

介绍太赫兹波的独特性质及其产生的生物效应;第2节描述太赫兹波与生物材料相互作用产生生物效应的基本物理机理;第3节回顾可用于太赫兹波生物效应研究的主要强太赫兹辐射源种类;第4节为重点内容,从个体、组织、细胞、分子等4个层面综述太赫兹波生物效应的研究现状和典型成果;第5节介绍了太赫兹波生物效应的潜在应用;最后一部分即第6节总结和展望太赫兹波生物效应研究面临的挑战和机遇。

2 太赫兹波生物效应的物理机理

跟其他电磁波一样,太赫兹波遇到生物介质时会发生反射、折射、散射、衍射等现象,折射进入生物介质后会与生物介质发生作用而被吸收.由于太赫兹波长相对于生物介质的组成部分(如细胞、细胞器、生物大分子等)来说要大好几个数量级,因此太赫兹波的散射非常弱,太赫兹波与生物介质的相互作用中的衰减主要来自生物介质对太赫兹波的吸收作用。

从物理角度来看,太赫兹波辐照生物材料导致的生物效应本质来源于太赫兹波的热效应和非热效应.热效应主要来自生物体内大量的水分子对太赫兹波的强烈吸收,而非热效应主要来自生物大分子受太赫兹波激发所产生的非线性共振作用。

2.1 太赫兹波产生的热效应

2.1.1 生物介质中的水对太赫兹波的强烈吸收

构成生物体的成分含量最多的是水,如哺乳动物身体中含有约65%的水分,尤其是代谢旺盛的组织器官,如人的心脏和大脑分别高达79%和84%.人类皮肤中表皮含水量约有10%—35%,而越往里层含水量越高,真皮含水量可达80%.因此,当太赫兹波与生物组织发生作用时,不可避免地要跟其中大量的水发生相互作用.由于水分子间氢键的拉伸和弯曲振动模式都落在太赫兹频域内(最强共振频率分别为5.6和1.5 THz)^[4-6],当生物组织或细胞受太赫兹波辐照时,其中的水分子间氢键的上述振动模式被激发从而引发共振,导致水对太赫兹波产生强烈的吸收,被吸收的太赫兹波能量转化成水分子自身无规则运动的动能,相互碰撞的频率增加,即产生热能^[7].如果没有发生其他的能量转

换过程,随着热的不断积累将会直接导致生物组织温度的上升.高功率连续波或高重频脉冲太赫兹波辐照生物组织时,由于其中的水吸收太赫兹波的过程中转化的热能来不及及时向外辐射、传导或对流,因此这类太赫兹辐射更可能对生物组织产生热效应。

2.1.2 生物大分子受太赫兹波激发产生共振吸收

由于DNA/RNA碱基、氨基酸、糖类、脂类等生物大分子的许多转动、摆动、扭动等能级刚好在太赫兹波段,因此一定频率的太赫兹波对这些生物大分子作用可激发相应的共振.图1所示为本课题组测量的DNA/RNA碱基在整个太赫兹频段内的吸收光谱^[8].可以看出,在整个太赫兹波段内都分布有这些生物大分子的吸收峰.从理论上说太赫兹波激发生物大分子发生线性共振会对生物组织吸收太赫兹波有贡献,也会产生一部分热(早期也有人称之为微热效应),不过由于水在细胞中的含量远大于这些生物大分子,是生物组织中在太赫兹频段的主要发色团^[9],因此水在生物介质中对太赫兹波的吸收占绝对主导地位,由此产生的热效应主要是水的贡献,所以这些生物大分子因共振产生的热可忽略不计.尤其是对于单频的连续太赫兹波或窄频的长脉冲太赫兹波,只能对某些生物大分子的少数振动模式有贡献,其产生的热效应更是微乎其微。

生物组织中通过水对太赫兹波的强烈吸收,增加了游离水分子的动能,可能改变水分子的极化特性,甚至影响结合水的特性,导致含有这些结合水的生物大分子结构的变化,进而影响一系列与生物有关的活动,如导致蛋白质结构的变化,影响酶的活性,导致膜的功能变化.因此,太赫兹波的热效应导致的生物效应是通过生物介质内大量的水分子的作用来实现的。

2.2 太赫兹波产生的非热效应

前面提到生物大分子的许多转动、摆动、扭动等能级刚好在太赫兹波段,因此太赫兹波对这些生物大分子作用可激发相应的共振.当太赫兹波不是很强时,对某些细胞来说这种共振是一种线性共振,有可能对细胞有激活作用甚至是增殖作用,可能对人体组织和器官有理疗作用.当太赫兹波强度不断增大,太赫兹波可直接与生物分子耦合诱导相

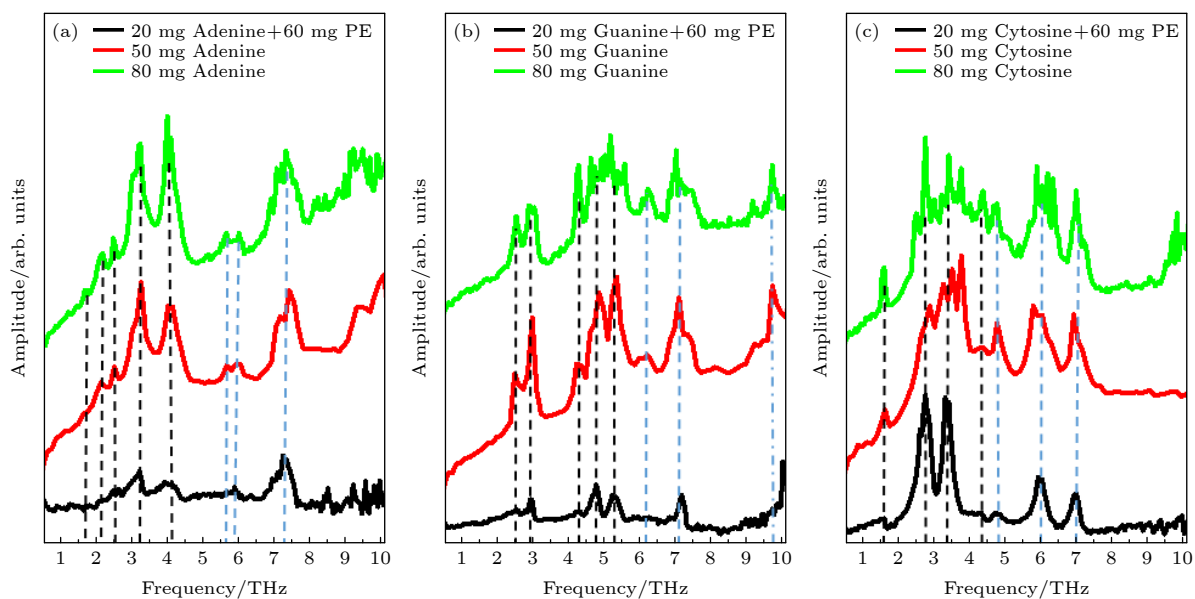


图 1 DNA/RNA 其中 3 种碱基的太赫兹波吸收光谱^[8] (a) 腺嘌呤; (b) 鸟嘌呤; (c) 胞嘧啶

Fig. 1. Absorption spectra of three DNA/RNA nucleobases^[8]: (a) Adenine; (b) Guanine; (c) Cytosine.

干激发^[10]以产生非热效应,即激发生物大分子的非线性共振效应,从而引起生物大分子的构象或构型变化,这些变化消耗了吸收的太赫兹波能量,剧烈的振荡最终导致生物键断裂.比如太赫兹辐射与生物分子中的氢键相互作用^[11],引起低频分子内振动从而导致蛋白质构象改变^[12],甚至将分子间的氢键振断,从而影响生物大分子和细胞的功能^[11],更严重的情况可以导致细胞凋亡^[13].

除了上述生物大分子的非线性共振作用外,还存在着非共振激发的非热效应.细胞膜的静态电场强度约为 10^5 V/cm,如果强场太赫兹波的峰值电场接近甚至超过这个场强值,太赫兹波将显著影响细胞膜的通透性^[14].太赫兹辐射单个光子能量很低,不会直接产生电离作用,但辐照生物介质的太赫兹波束足够强(强场)时,可发生能量远大于太赫兹光子能量的激发,如碰撞电离^[15]或场电离,从而对生物组织产生电离损伤作用.这种电离作用跟可见光波段的激光类似,当光强很弱时,单个光子并没有电离作用,但激光强度增加到一定阈值时即可发生碰撞电离,再增加激光强度甚至可以发生场电离,即激光电场直接把原子外的电子剥离出去.强场太赫兹波可直接激发半导体材料产生荧光^[16],甚至已用于加速电子^[17],由此可见强场太赫兹波的这些非共振激发的非热效应将会严重影响细胞和生物组织的功能,甚至直接杀死细胞和电离灼伤生物组织.

3 用于研究太赫兹波生物效应的太赫兹辐射源种类

由于太赫兹辐射光子能量低(无电离损伤作用),低剂量辐照条件下,即太赫兹波强度较弱、辐照时间较短时,这些辐射源还不足以对人类生物细胞和组织产生明显的生物效应^[18],因而低功率连续波和低能量脉冲太赫兹辐射源通常被认为是安全的.如果要观察到明显的生物效应,需要加大辐照剂量,即加大太赫兹波功率或能量,延长辐照时间.如果要在较短时间内观察到显著的生物效应,需要强太赫兹辐射源.所谓的“强太赫兹辐射源”须具有高的平均功率或者大的脉冲能量或者强的峰值电场,只有这 3 种太赫兹辐射源或者兼而有之的辐射源能产生明显的生物效应.下面主要介绍这 3 类强太赫兹辐射源.

3.1 高平均功率太赫兹辐射源

这类辐射源特点是平均功率高,主要有连续波或高重复频率太赫兹辐射源,如二氧化碳激光泵浦的太赫兹激光器、自由电子激光器、行波管、返波管、电子回旋管(连续波)等.日本福井大学的电子回旋管连续波太赫兹辐射源装置(FU CW1)^[19],工作频率为 0.3 THz,输出功率为 2.3 kW.国内电子科技大学刘盛纲院士课题组^[20]也有类似的电子回旋管连续波太赫兹辐射源,工作频率在 0.5 THz,

输出功率为 389 W. 这类辐射源辐照生物细胞和组织时, 吸收的太赫兹波能量主要转换为细胞和组织的热能, 致使温度升高, 即产生明显的热效应, 并由此带来一系列生物学效应. 因此, 使用这类太赫兹辐射源直接辐照生物材料时, 会产生主要是热效应为主的生物效应.

除了上述一类高平均功率的连续波太赫兹辐射源外, 还有一类高重频大功率脉冲太赫兹辐射源. 这类辐射源虽然不是连续波, 单脉冲能量也不是很高, 但重复频率很高, 有很高的平均功率. 主要有基于传统电子加速器的太赫兹辐射源, 如自由电子激光器太赫兹辐射源^[21,22]. 在国内, 中国工程物理研究院研制的自由电子激光装置 CTEFL, 频率调节范围为 0.7—4.2 THz, 平均功率达到 10 W, 峰值功率大于 0.5 MW, 倍频光频率调节范围为 4—8 THz. 基频和倍频太赫兹波束均为高度线偏振, 偏振度大于 99%. 目前为止已有多个国内研究小组使用这台太赫兹辐射源用于辐照细胞和肿瘤的生物效应的研究并取得了不少成果.

3.2 高能量长脉冲太赫兹辐射源

这类源的特点是脉冲能量很高, 至少大于几十个毫焦, 甚至可达几百毫焦, 脉宽通常为微秒量级, 如脉冲式电子回旋管太赫兹辐射源. 由于脉宽较长, 这类太赫兹辐射脉冲的峰值场强并不高. 俄国一个小组研制的脉冲式电子回旋管^[23], 脉冲磁场强度为 40 T, 工作频率在 1 THz, 脉宽 50 μ s, 脉冲能量为 75 mJ, 功率为 1.5 kW.

3.3 强场太赫兹辐射源

这类辐射源特点是频谱较宽, 甚至超过几十个太赫兹的超宽频谱, 低重复频率, 输出能量不是特别强, 通常为几个微焦至几个毫焦之间, 但因脉宽短, 具有很强的峰值电场 (约 1 MV/cm) 和磁场 (约 0.3 T), 通常被称为强场太赫兹辐射源. 如基于传统电子加速器的相干渡越辐射太赫兹源、基于倾斜激光波前泵浦的光整流太赫兹辐射源、基于飞秒激光等离子体相互作用的太赫兹辐射源等.

斯坦福大学直线相干光源自由电子激光器中的电子束通过镀膜时产生的相干渡越辐射太赫兹辐射源^[24], 重复频率为 10 Hz, 脉冲能量为 140 μ J, 峰值场强高达 62 MV/cm. 不过基于传统加速器的相干渡越辐射太赫兹源因为加速器复杂且体积庞

大, 造价高.

光整流太赫兹辐射源频谱通常在 3 THz 以下. 利用倾斜激光波前泵浦铌酸锂晶体的光整流太赫兹辐射源, 使用 100 mJ 激光能量, 可产生脉冲能量为 373 μ J、峰值场强约为 9.1 MV/cm 的太赫兹辐射^[25]. 目前光整流太赫兹辐射源的最强记录为太赫兹脉冲辐射能量为 1.4 mJ, 重复频率为 10 Hz, 中心频率为 0.4 THz, 峰值场强为 6.3 MV/cm^[26].

双色飞秒激光场产生的气体等离子体太赫兹辐射通常为可以调控的超宽频谱^[27], 超过 10 THz 以上. 这种方法产生的太赫兹脉冲能量可达几十个微焦, 在优化各项条件后预计脉冲能量可以达到 300 μ J^[28]. 更强的激光等离子体太赫兹辐射来自自强激光与固体薄膜靶的相互作用^[16], 脉冲能量可达几个甚至几十个毫焦量级.

光整流太赫兹辐射源和激光等离子体太赫兹辐射源都是由超短脉冲强激光泵浦产生的, 属于台式太赫兹辐射源, 他们的重复频率通常在 1 Hz—1 kHz 之间, 取决于激光器的重复频率.

4 太赫兹波生物效应的具体表现

太赫兹波的生物效应取决于辐照条件 (如太赫兹辐射源的特性, 太赫兹波的频率、功率或能量, 辐照时间等因素) 和受辐照生物材料的特性. 由于所使用的太赫兹辐射源种类较多和各种生物材料 (如不同细胞、不同组织、不同个体等) 对太赫兹波的敏感性和反应不同, 所产生的生物效应会有很大差异. 生物材料受太赫兹波辐照一定剂量后产生包括热效应和非热效应的生物效应, 根据辐照剂量不同, 生物材料不同, 将导致从生物体、组织、细胞到生物分子的不同层次和水平的生物效应. 这些效应互为关联, 主要包括影响生物体的行为和生理状态、组织凝固或炎症、细胞死亡, 细胞内的应激反应, 细胞器功能受到干扰, 生物大分子受损等^[29]. 至于太赫兹波的热效应还是非热效应为主导导致的生物效应, 目前主要还是通过辐照过程中的生物材料温度是否有明显上升来判断. 通常连续波太赫兹辐射源、高重频脉冲太赫兹辐射源以及长脉冲太赫兹辐射源辐照生物材料时温度都会上升, 一般认为产生的是热效应为主的生物效应. 下面从宏观到微观, 即从生物个体、组织、细胞、生物大分子的顺序, 总结一些典型的太赫兹波的生物效应, 对于那些没有明显效应的案例, 本文不再赘述.

4.1 太赫兹波对生物体行为和生理状态的影响

已有的实验表明,一定剂量的太赫兹波辐照动物个体后,会对它们的学习记忆、心理行为和生物节律等产生一定的影响,甚至影响发育和生殖等其他重要生理过程.

4.1.1 太赫兹波对动物行为的影响

Bondar 等^[30]研究了太赫兹激光器 3.6 THz 的太赫兹波对雄性小鼠的行为效应,辐照功率为 15 mW. 结果表明:在辐照 15 min 后,小鼠能感知到太赫兹波且太赫兹波对小鼠直接接触激光的影响最大;在辐照 30 min 后的第二天,观察到受太赫兹波辐照的雄性小鼠的焦虑程度增加. Kirichuk 等^[31]使用 NO 频率范围 (150.176—150.664 GHz) 的大功率太赫兹波对应激性运动功能减退的大鼠辐照 30 min 后,发现大鼠的运动功能得以部分或全部恢复. 该研究小组还研究了该太赫兹波辐照应激诱导的雄性白化病大鼠血小板聚集及行为反应的影响^[32],实验中太赫兹波功率密度 3 mW/cm²,辐照时间为 15, 30 及 60 min. 实验结果表明,太赫兹辐射 60 min 能够诱导大鼠抑郁情绪和行为改变.

4.1.2 太赫兹波对动物生理活动的影响

一定剂量的太赫兹波辐照动物可调节其生理活动,并产生一些有益的效应. Kirichuk 等^[32]一系列的实验表明,太赫兹波可以活化血小板的凝血功能. Ostrovskiy 等^[33]使用频率为 0.15 THz、强度为 0.03 mW/cm² 的太赫兹波对浅度和深度烧伤的患者每次辐照 15 min,每天进行 7—10 次辐照,发现太赫兹波辐照可通过加速上皮化进程促进局部烧伤创面的修复.

太赫兹波可影响昆虫的生命周期. Weisman 等^[34]研究了太赫兹辐射对黑腹果蝇存活率和寿命的影响,将 240 只果蝇暴露在宽带脉冲太赫兹辐射下 30 min,频率为 0.1—2.2 THz,脉冲持续时间为 1 ps,脉冲功率为 8.5 mW,脉冲重复频率为 76 MHz. 实验结果显示,雄性果蝇对太赫兹辐射不是很敏感,而受太赫兹波辐照的雌性果蝇的存活率在生命的后半段显著增加. 照射对果蝇的平均寿命和最大寿命值没有显著影响,但雄性和雌性果蝇平均寿命值之间的差距增加了. 他们认为太赫兹辐射对存活率和寿命的影响机制可能与细胞膜、基因表

达和信号通路的变化有关,是通过对果蝇寿命相关基因和信号通路的间接调节作用实现的^[34].

4.2 太赫兹波对生物组织的生物效应

足够剂量的太赫兹波辐照将导致生物组织升温、急性炎症反应或肿瘤消融等生物效应.

4.2.1 太赫兹波导致组织升温 and 炎症反应

连续太赫兹波或高重频脉冲太赫兹波辐照生物组织产生的热效应会导致组织升温,如果过热将导致以下二次效应^[35]: 1) 激发急性炎症反应 (如疼痛、发热、发红、肿胀). 2) 组织脱水 and 坏死 (当温度提高到 80—100 °C 几秒钟就会出现). 3) 50—70 °C 温度下几分钟细胞蛋白质即可发生不可逆结构变性. 胶原蛋白会失去双折射特性,导致组织变白.

Bottauscio 等^[36]通过应用 Pennes 生物传热方程和高斯分布推断在组织空间分布的热功率沉积以模拟聚焦太赫兹波束的影响,以此研究聚焦太赫兹波束辐射下人体组织的热效应. 研究结果显示,低强度的 0.025—1 THz 频率太赫兹辐照人体皮肤的热效应不明显,但随着入射太赫兹波强度的增加,温度呈线性上升. Dalzell 等^[37]使用杰佛逊实验室的自由电子激光器高功率太赫兹源 (频率 0.1—1 THz, 辐照强度 2—14 W/cm², 脉冲持续时间为 350 ps, 光斑大小为 0.452 cm², 辐照时间为 2 s) 研究太赫兹辐射辐照麋鹿皮肤组织的损伤阈值,结果显示宽带 (0.1—1 THz) 太赫兹波的组织损伤阈值为 7.16 W/cm², 这个值与计算模型预测的 5.0 W/cm² 非常接近. 随着辐照强度增加,受辐照组织的温度不断上升,当照射强度为 7.16 W/cm² 时,组织温度升高 31.72 °C. 在国内,陆军军医大学的余争平教授团队^[38]使用不同强度的 0.22 THz 的行波管连续波太赫兹辐射源辐照小鼠皮肤组织,发现当太赫兹波强度为 50 mW/cm² 时辐照 5 min 后,皮肤平均温度迅速升高超过 2 °C,并且导致出现上皮脱落及出血等病理损伤特征. 该团队还继续增大辐照强度至 160 mW/cm² 以及辐照时间延长至 10 min,发现可导致小鼠皮肤氧化应激反应,并引起皮肤组织内 IL-1 β , IL-6 和 PGE2 含量升高^[39].

脉冲太赫兹波辐照生物组织的非热效应也可导致炎症反应. Hwang 等^[40]使用脉冲太赫兹波辐照小鼠皮肤,太赫兹波频率为 2.7 THz,脉宽为 4 μ s,脉冲能量为 61.4 μ J,重复频率为 3 Hz,平均功率

为 260 mW/cm^2 . 实验中采用聚焦太赫兹波照射装置, 照射 30 min. 由于重复频率低, 虽然脉宽较长, 但红外相机没有观察到耳朵皮肤表面的温度变化, 说明没有产生明显的热效应. 然而, 6 h 后受太赫兹波辐照皮肤区域观察到新浸润的中性粒细胞的大量募集, 表明脉冲太赫兹波辐照通过非热效应在皮肤上诱导了急性炎症反应.

4.2.2 太赫兹波肿瘤消融

太赫兹波的热效应可以用来杀死肿瘤细胞. 日本福井大学使用电子回旋管连续波太赫兹辐射源 (0.203 和 0.107 THz) 产生的热效应即热疗法来消融白鼠的肿瘤^[19]. 经过波导会聚在肿瘤上的太赫兹波能量密度为 4.67 kJ/cm^2 , 辐照 10 min, 温度上升到热疗所需的温度 (43 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 并通过控制电子回旋管输出功率和波导与老鼠的距离来保持这个温度再辐照 10 min. 与该老鼠身上另外一个同等大小的肿瘤作为对照, 每天测量受辐照肿瘤和对照肿瘤的大小. 结果发现, 受太赫兹波辐照的肿瘤逐渐减小, 15 天后消失, 而未受辐照的对照肿瘤体积却越来越大, 图 2(a) 和图 2(b) 所示分别为受 0.203 和 0.107 THz 太赫兹波辐照后的肿瘤与对照肿瘤的生长曲线图. 两种频率的太赫兹波通过热疗法都有消融肿瘤的作用, 但后者在 21 天后肿瘤略有长大, 于是, 该团队又将太赫兹波的热疗法与光动力疗法相结合, 取得了更好的消融效果^[19].

国内电子科技大学周俊教授团队^[41,42]利用中国工程物理研究院的自由电子激光装置 (CTEFL) 产生的太赫兹辐射源 (2.5 THz) 研究了非热效应方法来消融肿瘤. 为了在辐照过程温度不上升, 即不产生热效应, 将太赫兹波重复频率控制在 1 Hz, 观

察到受辐照肿瘤在 22 天以前体积略有增大, 22 天后逐渐变小, 而对照肿瘤体积却增长很快. 实验结果表明强场脉冲太赫兹波可实现非热消融肿瘤.

由此可见, 无论是太赫兹波的热效应还是非热效应, 都有可能用于未来的肿瘤治疗.

4.3 太赫兹波对细胞的生物效应

大量的实验表明, 细胞受一定剂量的太赫兹波辐照后, 其形态、膜的通透性、活性、周期、功能等都可能受到影响.

4.3.1 太赫兹波导致细胞形态变化

细胞受到一定剂量的太赫兹波辐照后, 其形态会发生某种程度的变化. Alexandrov 等^[43]分别使用来自气体激光等离子体的宽带 (1—30 THz) 太赫兹波 (中心频率为 10 THz, 强度 1.2 mW/cm^2 , 重复频率为 1 kHz) 和来自 CO_2 气体太赫兹波激光器的单频 (2.52 THz) 连续太赫兹波 (3 mW/cm^2) 辐照小鼠干细胞, 与对照组相比, 两种太赫兹源辐照 2 h 后, 小鼠干细胞的形态都发生了改变, 如图 3 所示. 使用宽带太赫兹波辐照 9 h 后, 还可以观察到细胞中含有大量的脂滴包含物.

陆军军医大学的马秦龙等^[44]研究了太赫兹波辐射对 Neuro-2a 细胞突出生长的变化情况, 发现太赫兹波辐照引起 Neuro-2a 细胞突出长度和分支数目显著减少, 突出生长及功能相关的基因 *Tubb3* 和 *Syp* 表达显著下调, 且具有剂量依赖效应. Perera 等^[14]利用同步辐射源 0.3—19.5 THz 的太赫兹辐射源辐照类似于神经元细胞的嗜铬细胞瘤细胞 PC12, 通过扫描电子显微镜观察到在 PC12 细胞表面形成了直径高达 $1 \mu\text{m}$ 的异常大的气泡.

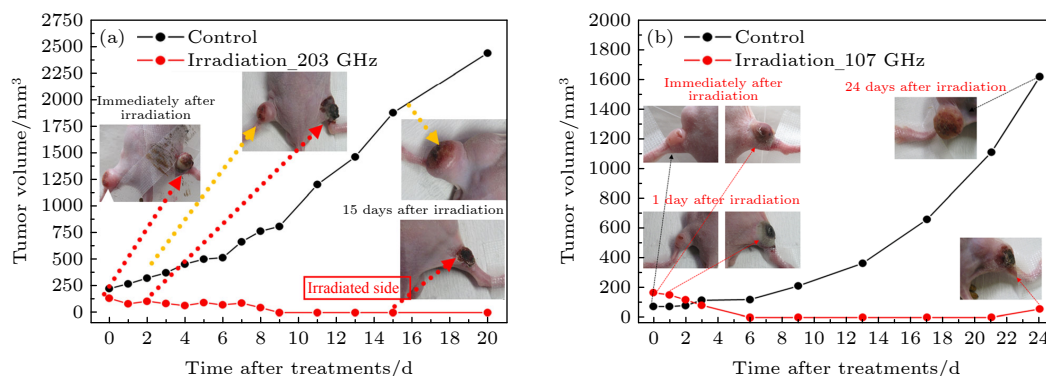


图 2 肿瘤分别受频率为 (a) 0.203 THz 和 (b) 0.107 THz 的太赫兹波辐照后与对照肿瘤的生长曲线图^[19]

Fig. 2. Growth curves of the tumors after the irradiation at (a) 0.203 THz and (b) 0.107 THz compared with that of the control tumors, respectively^[19].

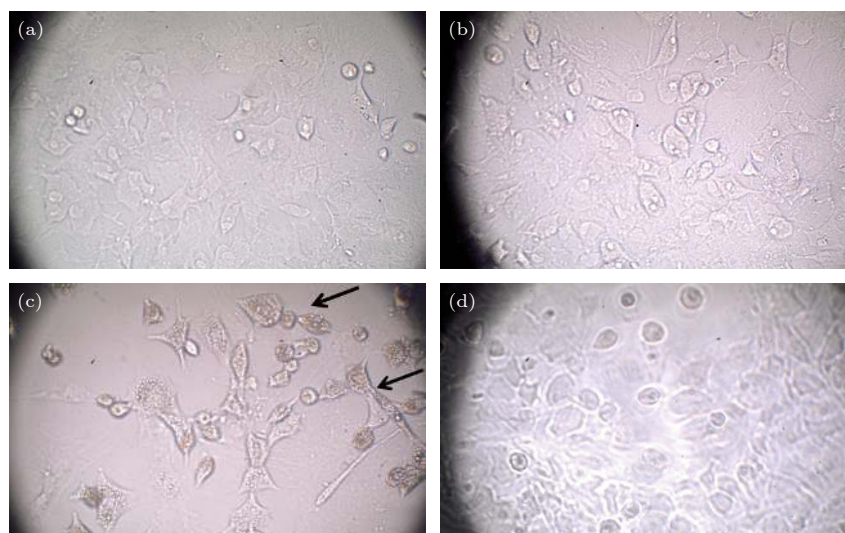


图3 小鼠干细胞受太赫兹辐照后发生形态变化的显微镜照片 (a) 对照组; (b) 宽带太赫兹波辐照 2 h; (c) 宽带太赫兹波辐照 9 h; (d) 单频连续波太赫兹波辐照 2 h; 图 (c) 中的箭头表示细胞中含有大量的脂滴包涵物 [43]

Fig. 3. Light microscopy image: (a) Control cultures; mouse stem cells after (b) 2 h and (c) 9 hours of pulsed broad-band irradiation; (d) mouse stem cells after 2 h of irradiation from the CW laser source. The arrows in panel (c) indicate cells with an elevated number of lipid droplets inclusions [43].

4.3.2 太赫兹波影响细胞膜的通透性

Ramundo-Orlando 等 [45] 研究了由自由电子激光器产生的 0.13 THz 的太赫兹脉冲辐射对脂质体膜通透性的影响, 太赫兹强度为 1—18 mW/cm², 结果表明频率太赫兹辐射在低重复频率 (5, 7 或 10 Hz) 脉冲下可以增强含阳离子脂质体的通透性. 该小组后续的实验还表明脂质体膜的通透性随太赫兹峰值电场强度增大而增强 [46]. Fedorov 等 [47] 研究了太赫兹辐射对人类红细胞和淋巴细胞的影响, 实验中太赫兹波强度为 20 mW/cm², 辐照时间 30—90 min, 结果显示人类红细胞和淋巴细胞的细胞膜通透性得到了增强.

2019 年, Perera 等 [14] 利用同步辐射源 0.3—19.5 THz 的太赫兹辐射, 研究了类似于神经元细胞的嗜铬细胞瘤细胞 PC12 对太赫兹辐射反应. 发现在 (25.2 ± 0.4) °C 温度下辐照 10 min, 由于诱发了细胞膜通透性暂时增加, 通过共聚焦显微镜和高分辨率的透射电子显微镜都证实二氧化硅纳米球 (直径 $d = (23.5 \pm 0.2)$ nm) 及其团簇 ($d = 63$ nm) 得以进入 PC12 细胞内. 图 4 所示为共聚焦显微镜下的受太赫兹辐照 PC12 细胞和未受辐照的细胞对比图, 可清楚看见前者有二氧化硅纳米球摄入细胞质中, 而对照组则没有任何纳米球进入细胞中. 长时间内, 受太赫兹波辐照的 PC12 细胞与对照组

比较, 虽然代谢活动无重大差异, 但却有更多数量的受辐照细胞 PC12 对神经生长因子 NGF 有响应. 这些发现表明, 由于太赫兹辐射能促进细胞吸纳纳米颗粒而不引起细胞凋亡、坏死或生理损伤, 有可能发展基于纳米颗粒介导的药物传递和基因治疗技术 [14].

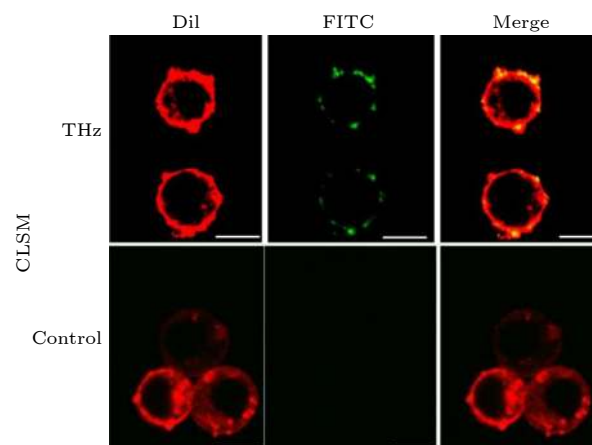


图4 PC12 细胞受太赫兹波辐照 10 min 后纳米球的摄入情况. 共聚焦激光扫描显微图像显示受太赫兹波辐照的细胞中摄入了纳米球, 而未受辐照的对照组细胞没有摄入任何纳米球 [14]

Fig. 4. Nanosphere internalization of PC12 cells following a 10 min exposure of THz radiation. Confocal laser scanning microscopy (CLSM) images illustrate the uptake of silica nanospheres by the THz treated cells whereas the untreated control does not exhibit any nanosphere uptake [14].

4.3.3 太赫兹波影响细胞周期和活性

足够剂量的太赫兹波辐照会影响细胞增殖、分化、细胞周期. Olshevskaya 等^[48]研究了太赫兹波辐射对神经元系统的影响, 实验采用 0.7, 2.49 和 3.69 THz 这 3 种太赫兹频率, 强度为 0.3—30 mW/cm², 辐照时间为 1 min. 结果显示神经元的增殖能力、细胞黏附能力、细胞膜的形态、胞内结构的损伤以及神经元细胞的静息电位均受到了不同程度的影响. Hintzsche 小组^[49]研究了太赫兹辐射对人仓鼠杂交细胞纺锤体的影响. 实验使用频率为 0.106 THz、强度为 0.043—7.3 mW/cm² 的连续太赫兹波辐照人-仓鼠杂交细胞 0.5 h, 发现太赫兹波会干扰有丝分裂房垂体的形成, 会引起细胞分裂后期和末期的染色体紊乱.

对于某类细胞, 一定剂量的太赫兹波辐照也可能产生正面的效应. Wei 等^[50]使用频率为 0.1—3 THz、功率 60 μ W/cm² 的太赫兹波辐照精子, 发现辐照时间超过 5 min 时能显著提高精子的活力和胞内钙浓度 (如图 5 所示), 但其 DNA 的完整性没有变化.

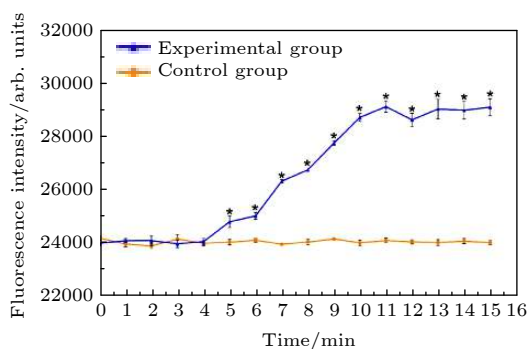


图 5 太赫兹波辐照效应对精子细胞内钙浓度的影响^[50]
Fig. 5. Effect of terahertz irradiation on the intracellular calcium concentration in sperm^[50].

4.3.4 太赫兹波导致细胞凋亡和坏死

足够强的太赫兹辐射源可导致细胞凋亡甚至直接坏死. Wimink 等^[51]研究了暴露在强太赫兹辐射时细胞死亡的阈值和细胞特异性的基因表达情况. 太赫兹波频率为 2.52 THz, 强度为 227 mW/cm², 暴露持续时间为 5—40 min. 结果显示, Jurkat 细胞在辐照 20 min 后表现出了明显的凋亡及坏死, 同时细胞的凋亡率及死亡率随着暴露时间的延长呈指数增长 (图 6). 荧光显微成像术结果表明, 强太赫兹波辐照增强了人皮肤成纤维细胞细胞膜

的通透性, 且离太赫兹辐射源照射的中心位置越近, 细胞膜通透性越高. 基因芯片分析显示, 部分细胞应激反应通路被激活, 少数特异性的基因呈现上调. Borovkova 等^[13]研究了频率为 0.12—0.18 THz、强度为 3.2 mW/cm² 的连续太赫兹波对大鼠胶质细胞的影响, 发现太赫兹波照射大鼠胶质细胞 1 min 后, 细胞凋亡相对数量增加了 1.5 倍, 照射 5 min 后增加了 2.4 倍, 随着照射时间的延长细胞凋亡越发严重.

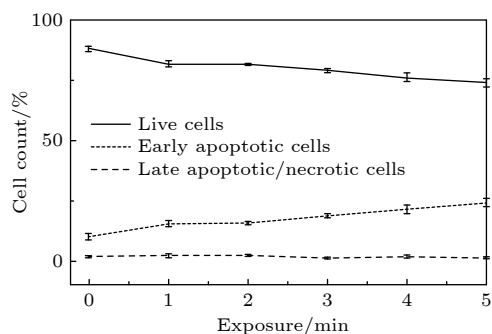


图 6 样品中存活细胞、早凋亡细胞、晚凋亡细胞与太赫兹波辐照时间的关系^[13]

Fig. 6. Number of live cells and cells at early and late stages of apoptosis in the sample in relation of the THz radiation exposure time^[13].

不同细胞在同一辐照条件下可能出现相反的反应. Federov 等^[47]使用相同辐照条件 (频率为 3.68 THz, 强度为 20 mW/cm², 辐照时间为 30—90 min, 温度为 25℃) 的太赫兹波辐照人类红细胞和淋巴细胞, 发现有 38% 的淋巴细胞死亡增殖受到显著抑制, 而红细胞则表现出增强的细胞增殖能力和细胞膜通透性.

4.4 太赫兹波对生物大分子层面的生物效应

太赫兹波辐照生物组织时, 将与细胞内的各种生物大分子发生作用, 会影响这些分子结构的稳定性和功能, 甚至损伤生物大分子, 或者影响基因的表达.

4.4.1 太赫兹波对生物大分子的结构稳定性和功能的影响

20 世纪 90 年代 Govorun 等就发现太赫兹辐射可以改变白蛋白的二级结构, 如 α -螺旋^[52]. Cherkasova 等^[12]研究了太赫兹辐射对白蛋白 (BSA) 光谱特性和功能特性的影响, 实验中采用太赫兹频率 3.6 THz, 波束强度为 10 mW/cm², 照射

60 min. 实验结果显示太赫兹辐射可以显著改变 BSA 的光谱, 同时这种变化是有剂量依赖性的, 这表明太赫兹辐射会影响蛋白质分子的构象及其功能特征. 除了高功率连续太赫兹波的热效应会导致蛋白质变性^[37], Lundholm 等^[53]发现脉冲太赫兹辐射也会引起蛋白质晶体的非热结构变化.

Alexandrov 等^[10]从理论上模拟研究了 DNA 的配对-非配对动力学, 结果显示太赫兹辐射可能显著干扰双链 DNA 自然发生的局部链分离动力学, 从而影响 DNA 的功能, 太赫兹辐射的主要效应是共振影响 dsDNA 系统的动力学稳定性. 在国内, 电子科技大学宫玉彬教授团队^[54]基于密度泛函理论和薛定谔方程, 通过理论模拟研究了亚皮秒强场太赫兹辐射诱导的 DNA 碱基对氢键中质子转移过程的完整量子模型, 发现在特定极化方向上电场强度高达 10 GV/m 的太赫兹波可以精确地控制碱基对氢键中的质子转移过程.

Korenstein-Ilan 等^[55]使用频率为 0.1 THz、强度为 0.031 mW/cm² 的连续太赫兹波辐照淋巴细胞 1, 2 和 24 h, 用荧光原位杂交技术 (FISH) 检测 1, 10, 11 和 17 号染色体数的变化及其中心粒复制时间的变化. 结果发现 11 号染色体和 17 号染色体最为脆弱 (暴露 2 和 24 h 后非整倍体增加约 30%), 而 1 号染色体和 10 号染色体未受影响. 还观察到 11, 17 和 1 的着丝点在暴露 2 h 后异步复制模式发生了 40% 的变化, 4 个着丝点在暴露 24 h 后异步复制模式发生了 50% 的变化. 推测这些效应是由辐射诱导的蛋白质和 DNA 的低频集体振动模式引起的. 上述实验结果表明, 体外暴露在 0.1 THz 低功率密度辐射下的淋巴细胞会导致基因组不稳定.

Homenko 等^[56]研究了太赫兹辐射对碱性磷酸酶活性和抗原抗体相互作用的影响, 太赫兹辐射频率为 100 GHz, 辐射强度为 0.08 mW/cm², 辐照时间 30—120 min. 在该辐照条件下研究了碱性磷酸酶与底物对硝基苯磷酸的相互作用, 结果显示液态碱性磷酸酶受太赫兹波照射会导致酶活性略微减少, 但统计上有明显降低, 辐照时间越长, 导致催化能力越弱. 在对抗原抗体相互作用的影响实验中显示太赫兹波辐照可降低抗原-抗体复合物的稳定性.

4.4.2 太赫兹波对基因表达的影响

有许多实验表明, 强太赫兹波会显著影响基因

表达的水平. Alexandrov 等^[43]研究了太赫兹辐射对小鼠间充质干细胞的非热效应, 实验采用了脉冲宽带 (1—30 THz) 激光等离子体气体太赫兹辐射源以及一个光泵浦的分子气体连续波太赫兹激光源 (2.52 THz) 辐照小鼠间充质干细胞培养物. 为尽量减少热对基因活性的影响, 温度保持在 26—27 °C, 连续波太赫兹辐射平均强度控制在 1—3 mW/cm². 研究结果表明连续波太赫兹辐射对热休克蛋白 (HSP105, HSP90 以及 CRP) 的表达没有影响, 而宽频脉冲太赫兹波辐照细胞 9 h, 某些基因 (Adiponectin, GLUT4, 以及 PPARG) 则产生了明显的上调.

Titova 等^[57]发现, 强太赫兹脉冲会影响与人类非黑色素瘤皮肤癌、牛皮癣、特应性皮炎有关的人类皮肤组织大量基因的表达水平. 如图 7 所示, 能量为 1 μ J、频率为 0.2—2.5 THz 的太赫兹脉冲辐照皮肤组织 10 min, 发现有 422 个基因的表达水平发生变化; 即使能量降低 10 倍, 即为 0.1 μ J, 仍然有 397 个基因表达水平被改变. 受强太赫兹脉冲影响的基因包括近一半的表皮分化复合体 (EDC) 成员. EDC 基因定位于人类染色体 1q21 区域, 编码参与表皮分化的蛋白质, 在银屑病和皮肤癌等疾病中经常过度表达. 在几乎所有因暴露于强太赫兹脉冲而表达不同的基因中, 转录水平的变化与疾病相关的变化相反. 强太赫兹脉冲能够引起与炎症性皮肤病和皮肤癌相关的多个基因表达的协同有利变化, 这表明强太赫兹脉冲具有潜在的治疗应用价值.

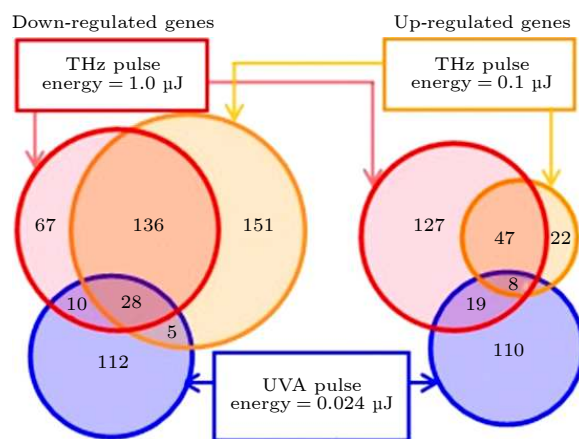


图 7 强太赫兹脉冲诱导的人类皮肤的基因表达. 维恩图概括了 EpiDermFT 组织受 1.0 μ J 或者 0.1 μ J 太赫兹脉冲辐照后基因表达的变化^[57]

Fig. 7. Intense THz-pulse-induced gene expression in human skin. Venn diagrams summarizing differentially-expressed genes in EpiDermFT tissues exposed to either 1.0 μ J or 0.1 μ J THz pulses^[57].

Echchgadda 等^[58]研究了不同太赫兹频率的太赫兹辐射对人角质形成细胞基因表达的影响. 实验中选用了 3 种太赫兹频率, 分别是 1.4, 2.52 和 3.11 THz, 辐照强度为 44.2 mW/cm², 辐照时间 20 min. 结果显示每种频率的太赫兹波触发了特定的基因和代谢信号通路, 这提示不同频率的太赫兹辐射可能引起不同的生化反应, 他们指出要把太赫兹辐射作为刺激特定细胞表型特性 (如形态、生物化学或生理特征) 的潜在工具时, 需要仔细选择太赫兹波的频率, 旨在调节其反应或者条件行为.

在国内, 天津大学何明霞团队^[59]研究了光整流太赫兹辐射对 3 种不同人眼细胞基因的影响, 通过转录组测序发现, 使用上述宽频太赫兹辐射源辐照 6 h 后导致了基因表达的改变以及与这些基因相关的生物功能的变化. 他们的实验结果还表明, 太赫兹辐射对基因表达的影响能持续超过 15 h 且依赖于细胞的种类. 最近, 西安交通大学的卢晓云团队^[60]使用转录组基因测试技术, 研究了频率为 0.1 THz 的太赫兹波对神经细胞 DNA 分子中基因表达的影响和这种作用的分子机制, 发现有 111 个基因表达上调, 54 个基因表达下调. 这些结果表明, 太赫兹辐射可能影响转录因子和 DNA 的相互作用, 并导致基因表达的改变.

4.4.3 强太赫兹波对生物大分子的损伤作用

高功率连续太赫兹波的热效应会损伤生物大分子. 例如 Korenstein-Ilan 等^[55]使用频率为 1.89 THz, 强度为 189.92 mW/cm² 的连续波太赫兹辐射辐照新鲜猪鼻子、猪腿、猪耳朵 60 min, 观察到组织温度升高 15—18 °C, 虽然未观察到明显的组织损伤迹象, 然而一些样品显示出可见的蛋白凝固, 于是做了后续蛋白实验, 发现温度升高 10—12 °C, 有一些蛋白出现了凝固的现象, 即这些蛋白质分子受到损伤而变性.

强场太赫兹波也会损伤生物大分子. Titova 等^[61]从实验上研究了脉冲太赫兹辐射对人体皮肤组织的生物学效应, 使用倾斜波前激光泵浦铌酸锂晶体的光整流宽带脉冲太赫兹辐射源, 脉冲能量可达 1 μJ, 重复频率 1 kHz, 光斑直径 1.5 mm, 最高强度为 57 mW/cm². 实验结果显示, 暴露 10 min 会导致 H2AX 的显著磷酸化, DNA 双链断裂造成 DNA 损伤. 同时, 几种负责细胞周期调控和肿瘤

抑制的蛋白质水平增加, 表明 DNA 损伤修复机制被快速激活.

如果使用可引起非线性共振效应的某些特定频率的强场太赫兹波, 去针对性对癌细胞 DNA 分子作用, 则有可能抑制癌细胞. DNA 甲基化可调控基因表达的关键的 DNA 表观遗传修饰, 血癌细胞 DNA 分子甲基化程度对应特征共振频率大致为 1.7 THz. Cheon 等^[62]使用频率为 1.7 THz 的强场太赫兹波辐照上述血癌细胞, 引发非线性共振效应, 可导致甲基-DNA 键断裂, 去甲基化程度高达 70%. 该团队还使用强场太赫兹波辐照黑色素瘤细胞^[63]以评估太赫兹波去甲基化在细胞水平上的影响, 并验证太赫兹波对 DNA 的损伤. 结果显示, 40 μW 的太赫兹波辐照 30 min 后, 黑色素瘤细胞内 DNA 甲基化程度降低了约 10%—15%. 图 8 为黑色素瘤细胞内 DNA 去甲基化程度随太赫兹波辐照时间的变化曲线. 上述结果表明, 使用强场太赫兹波可以操控 DNA 基因组甲基化, 即强太赫兹辐射具有诱导 DNA 去甲基化的能力, 因此可作为表观遗传抑制剂, 可能在癌症治疗中有潜在的应用价值.

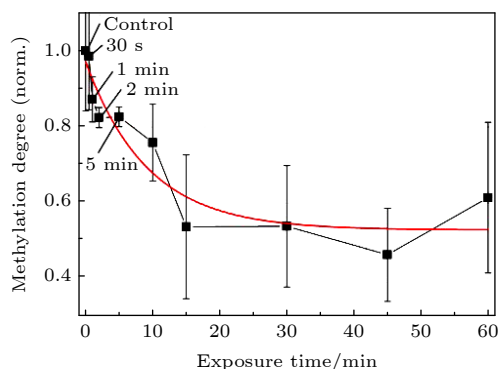


图 8 黑色素瘤细胞内 DNA 去甲基化程度随太赫兹波辐照时间的变化曲线^[63]

Fig. 8. THz demethylation dependence on exposure time in M-293T DNA^[63].

5 太赫兹波生物效应的潜在应用

已有的太赫兹波生物效应的研究成果显示有许多潜在的应用, 如可用于制定行业安全防护标准, 或可能用于人类某些疾病的治疗.

5.1 用于制定行业安全防护标准

从目前已有实验结果来看, 当太赫兹波辐照剂

量(即一定频率的太赫兹辐射源强度和辐照时间)达到某个阈值时,将对生物组织和细胞带来永久性的伤害.如频率 0.1—1 THz 的自由电子激光器太赫兹辐射源辐照生物组织时,其损伤阈值^[40]为 7.16 W/cm².使用频率为 2.52 THz、强度为 227 mW/cm² 的光学泵浦分子气体太赫兹源辐照 Jurkat 细胞的数据显示,60% 的 Jurkat 细胞在 30 min 的太赫兹暴露中存活,而只有 20% 的细胞在 40 min 的暴露中存活^[13].这些结果提醒人们必须考虑太赫兹波的安全性.近年来随着太赫兹技术更加广泛和更深入的应用,使用高功率的太赫兹辐射源的场景越来越多,风险也越来越大^[64].目前针对太赫兹生物效应的研究尚不够充分,不同种类不同频率太赫兹辐射源的损伤阈值数据仍然很有限,因此,针对太赫兹辐射损伤阈值的研究对于制定太赫兹行业安全防护标准以确保潜在暴露人群的安全性至关重要.此外,还有必要研究长期暴露在太赫兹辐射环境下对人体基因和遗传的慢性影响,这是长期安全使用太赫兹技术的前提和基础.国内陆军军医大学的余争平教授团队开展了多年的相关研究并在近期取得了许多研究进展^[38,39].

5.2 用于某些疾病的治疗

从目前已有的太赫兹波生物效应研究结果看,太赫兹波潜在的治疗作用主要表现在以下 6 方面:

1) 某些疾病的辅助治疗.对某类组织或细胞,较低剂量的太赫兹辐照有一些良性作用,如细胞活性增加,促进血液循环,有可能用于理疗,如关节炎、肩周炎等一些慢性疾病局部辅助治疗.此外,太赫兹波还有可能用于烧伤创面的治疗^[33].

2) 用于皮肤病治疗.强太赫兹脉冲能够引起与炎症性皮肤病和皮肤癌相关的多个基因表达的协同有利变化^[57],这表明强太赫兹脉冲具有潜在的治疗应用价值,有可能发展人类皮肤病的太赫兹波治疗新技术.但有关各种皮肤病的太赫兹波生物效应研究目前还较少有相关结果报道,还需要做大量的前期研究工作.

3) 用于白血病的治疗.对于受强太赫兹波辐照导致的骨髓间质干细胞增殖现象,有可能将来用于白血病的治疗.或者利用强场太赫兹波诱导 DNA 去甲基化治疗血癌^[63].

4) 强太赫兹辐射具有诱导 DNA 去甲基化的能力^[62],因此可作为表观遗传抑制剂,可能在癌症

治疗中有潜在的应用价值.

5) 用于肿瘤的直接物理治疗.目前有关太赫兹波导致癌细胞凋亡^[13]或癌组织消融^[19]的实验表明,无论是利用太赫兹波的热效应还是其非热效应,都有可能杀死癌细胞或消融癌组织,但最有前途的是有望利用其非热效应发展太赫兹波无炎症肿瘤物理治疗的新技术,因为不会产生疤痕,尤其适合对美观度要求较高的部位如面部或身体其他暴露部位的肿瘤以及乳腺癌的治疗.当然,对于不同种类的肿瘤,因损伤阈值不同,或者对于同一种类的肿瘤,不同的强太赫兹辐射源对其的损伤阈值也不一样,所以还需要做大量的前期离体肿瘤细胞凋亡实验和动物模型实验,才能用于临床试验.

6) 太赫兹技术与其他技术相结合的癌症综合治疗技术.强场太赫波可以增加细胞膜的通透性^[14],促进细胞吸纳纳米颗粒而不引起细胞凋亡、坏死或生理损伤,有可能发展太赫兹波和药物传递综合治疗新技术,用于肿瘤或其他基因疾病的治疗.

6 总结和展望

太赫兹波与生物材料的作用可以产生热效应和非热效应或者二者兼而有之的生物效应.一般认为热效应主要来自生物组织或细胞内水分子对太赫兹波的强烈吸收,而非热效应主要来自于生物大分子的非线性共振效应.究竟是哪种效应占主导地位,依赖于所使用的太赫兹辐射源的特性和指标,如连续波还是脉冲波、脉冲宽度、频率范围、单位面积上的辐照能量或辐照功率等因素(即辐照强度或功率密度)、辐照时间以及受辐照的生物材料特性等.无论是热效应还是非热效应,如果辐照剂量足够大,都可能发生在从生物大分子、细胞器、细胞、组织和生物个体的多个层次上,这些不同层次的作用大多相互关联.从微观到宏观来看,太赫兹波对生物大分子的作用通过各种通路和机制最终体现在细胞和组织的结构和功能变化上,以及对生物个体的生理和行为的影响上.

对某类细胞或组织而言,一定辐照剂量的太赫兹波可促进其生长,因而有可能作为某些慢性疾病的理疗手段或者某些疾病的综合治疗方案中的辅助治疗手段.更强的太赫兹波则是一把双刃剑,一方面可能会导致细胞凋亡或坏死而损伤正常细胞,提醒人们必须考虑其对操作人员的安全性,基于不

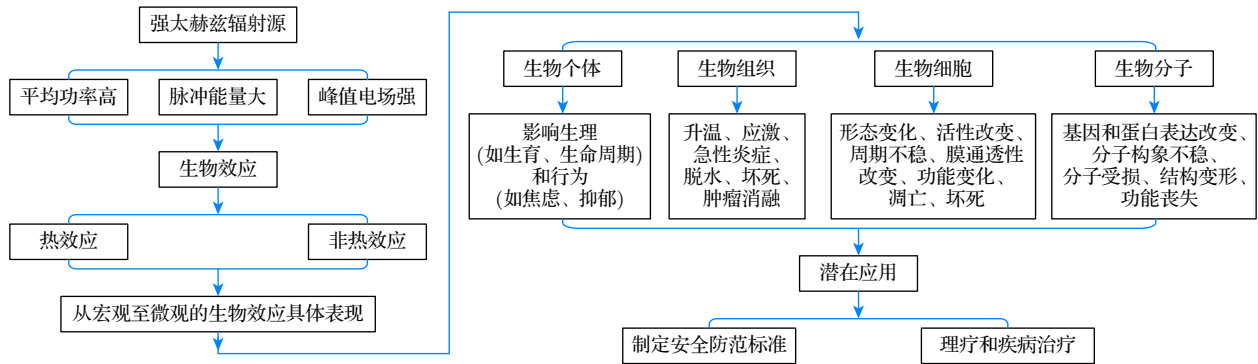


图9 包括太赫兹波主要生物效应的本文逻辑结构图

Fig. 9. Logical structure diagram including the main bio-effects of THz waves summarized in this paper.

同太赫兹波的损伤阈值数据制定相应的安全防护标准。另一方面,可以利用强太赫兹波诱导肿瘤细胞凋亡,或者利用强场太赫兹波增加细胞膜的通透性来介导纳米颗粒药物,让这些药物更容易进入靶细胞,从而提高治疗效果,缩短治疗周期,因而在某些疾病的治疗尤其是恶性肿瘤的物理治疗等方面可能有巨大的潜在应用价值。

本文归纳了能够产生太赫兹生物效应的强太赫兹辐射源种类,介绍了两类生物效应的物理机理,重点综述了从宏观到微观的生物效应的研究成果和进展,最后预测了这些生物效应研究成果可能的潜在应用,全文的逻辑结构如图9所示。太赫兹波的生物效应研究也面临一些挑战。由于各种太赫兹辐射源的参数不同和生物组织、细胞等生物材料不同,导致实验结果千差万别,不同太赫兹辐射源对不同生物材料产生生物效应的量效关系数据还很有限,到目前为止用于生物效应实验的生物材料种类还不是很多,实用、经济的紧凑型强太赫兹辐射源还很缺乏,因此,有关太赫兹波生物效应的研究还需要做大量的工作,尤其是对于太赫兹波对生物材料的量效关系、作用机制和信号通路等还需要更充分和更深入的研究。可以相信,随着太赫兹技术的不断进步,越来越多的太赫兹波生物效应的研究成果必将造福于人类生命健康。

参考文献

- [1] Yi W T, Yu J P, Xu Y T, Wang F, Yu Q, Sun H J, Xu L, Liu Y F, Jiang L 2016 *Instrum. Sci. Technol.* **45** 423
- [2] Shi C C, Ma Y T, Zhang J, Wei D S, Wang H B, Peng X Y, Tang M J, Yan S H, Zuo G K, Du C L, Cui H L 2018 *Biomed. Opt. Express* **9** 1350
- [3] El-Shenawee M, Vohra N, Bowman T, Bailey K 2019 *Biomed. Spectrosc. Imaging* **8** 1
- [4] Ladanyi B M, Skaf M S 1993 *Annu. Rev. Phys. Chem.* **44** 335
- [5] Russo D, Hura G, Head-Gordon T 2004 *Biophys. J.* **86** 1852
- [6] Yada H, Nagai M, Tanaka K 2008 *Chem. Phys. Lett.* **464** 166
- [7] Kristensen T T, Withayachumnankul W, Jepsen P U, et al. 2010 *Opt. Express* **18** 4727
- [8] Yu M, Yan S, Sun Y Q, Sheng W, Tang F, Peng X Y, Hu Y 2019 *Sensors* **19** 1148
- [9] Pal S K, Zewail A H 2004 *Chem. Rev.* **104** 2099
- [10] Alexandrov B S, Gelev V, Bishop A R, Usheva A, Rasmussen K O 2010 *Phys. Lett. A* **374** 1214
- [11] Fischer B M, Walther M, Uhd J P 2002 *Phys. Med. Biol.* **47** 3807
- [12] Cherkasova O P, Fedorov V I, Nemova E F, Pogodin A S 2009 *Opt. Spectrosc.* **107** 534
- [13] Borovkova M, Serebriakova M, Fedorov V, Sedykh E, Vaks V, Lichutin A, Salnikova A, Khodzitsky M 2017 *Biomed. Opt. Express* **8** 273
- [14] Perera P G T, Appadoo D R T, Cheeseman S, Wandiyanto J V, Linklater D, Dekiwadia C, Truong V K, Tobin M J, Vongsvivut J, Bazaka O, Bazaka K, Croft R J, Crawford R J, Ivanova E P 2019 *Cancers* **11** 162
- [15] Kampfrath T, Tanaka K, Nelson K A 2013 *Nat. Photonics* **7** 680
- [16] Liao G, Li Y, Liu H, Scott G G, Neely D, Zhang Y, Zhu B, Zhang Z, Armstrong C, Zemaityte E, Bradford P, Huggard P G, Rusby D R, McKenna P, Brenner C E M, Woolsey N C, Wang W, Sheng Z, Zhang J 2019 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **116** 3994
- [17] Zhang D, Fakhari M, Cankaya H, Calendron A L, Matlis N H, Kärtner F X 2020 *Phys. Rev. X* **10** 011067
- [18] Williams R, Schofield A, Holder G, Downes J, Edgar D, Harrison P, Siggel-King M, Surman M, Dunning D, Hill S, Holder D, Jackson F, Jones J, McKenzie J, Saveliev Y, Thomsen N, Williams P, Weightman P 2013 *Phys. Med. Biol.* **58** 373
- [19] Miyoshi N, Idehara T, Khutoryan E, Fukunaga Y, Bibin A B, Ito S, Sabchevski S P 2016 *J. Infrared Millimeter Terahz Waves* **37** 805
- [20] Song T, Qi X, Yan Z, Liang P S, Zhang C, Huang J, Wang W, Zhang K C, Hu M, Wu Z H, Zhao T, Liu D W 2021 *IEEE Electron. Device Lett.* **42** 1232
- [21] Doria A, Gallerano G P, Giovenale E, Messina G, Spassovsky I 2004 *Phys. Rev. Lett.* **93** 264801
- [22] Grosse E 2002 *Phys. Med. Biol.* **47** 3755
- [23] Glyavin M Y, Luchiniin A G, Golubiatnikov G Y 2008 *Phys. Rev. Lett.* **100** 015101

- [24] Daranciang D, Goodfellow J, Fuchs M, Wen H, Ghimire S, Reis D A, Loos H, Fisher A S, Lindenberg A M 2011 *Appl. Phys. Lett.* **99** 141117
- [25] Tian Q L, Xu H X, Wang Y, Liang Y F, Tan Y M, Ning X N, Yan L X, Du Y C, Li R K, Hua J F, Huang W H, Tang C X 2021 *Opt. Express* **29** 9624
- [26] Zhang B H, Ma Z Z, Ma J L, Wu X J, Ouyang C, Kong D Y, Hong T S, Wang X, Yang P D, Chen L M, Li Y T, Zhang J 2021 *Laser & Photonics Rev.* **15** 2000295
- [27] Sheng W, Tang F, Zhang Z L, Chen Y P, Peng X Y, Sheng Z M 2021 *Opt. Express* **29** 8676
- [28] Oh T I, You Y S, Jhajj N, Rosenthal E W, Milchberg H M, Kim K Y 2013 *New J. Phys.* **15** 075002
- [29] Yu Z P, Zhang L 2020 *J. Third Mil. Med. Univ.* **42** 2259 (in Chinese) [余争平, 张蕾 2020 第三军医大学学报 **42** 2259]
- [30] Bondar N P, Kovalenko I L, Avgustinovich D F, Khamoyan A G, Kudryavtseva N N 2008 *Bull. Exp. Biol. Med.* **145** 401
- [31] Kirichuk V F, Antipova O N, Krylova Y A 2014 *Bull. Exp. Biol. Med.* **157** 184
- [32] Kirichuk V F, Efimova N V, Andronov E V 2009 *Bull. Exp. Biol. Med.* **148** 746
- [33] Ostrovskiy N V, Nikituk C M, Kirichuk V F, Krenitskiy A P, Majborodin A V, Tupikin V D, Shub G M 2005 *Joint 30th International Conference on Infrared and Millimeter Waves and 13 th International Conference on Terahertz Electronics* Williamsburg, USA, September 19–23, 2005 p301
- [34] Weismana N Y, Fedorov V I, Nemovab E F, Nikolaev N A 2013 *Adv. Gerontology* **26** 631
- [35] Wilmlink G J, Grundt J E 2011 *J. Infrared. Millimeter Terahz Waves* **32** 1074
- [36] Bottauscio O, Chiampi M, Zilberti L 2015 *IEEE* **3** 51
- [37] Dalzell D R, Quade J M, Vincelette R, Ibey B, Payne J, Thomas R, Roach W P, Roth C L, Wilmlink G J 2010 *Proc. SPIE* **7562** 75620
- [38] Chen C H, Ma Q L, Tao J W, Lu Y H, Lin M, Gao P, Deng P, He M D, Pi H F, Zhang L, Zhang Y W, Yu Z P 2020 *J. Third Mil. Med. Univ.* **42** 2282 (in Chinese) [陈纯海, 马秦龙, 陶嘉雯, 卢永辉, 林敏, 高鹏, 邓平, 何旻蒂, 皮会丰, 张蕾, 张彦文, 余争平 2020 第三军医大学学报 **42** 2282]
- [39] Gao P, Lu Y H, Ma Q L, Li M, Chen C H, He M D, Yu Z P 2020 *J. Third Mil. Med. Univ.* **42** 2290 (in Chinese) [高鹏, 卢永辉, 马秦龙, 李敏, 陈纯海, 何旻蒂, 余争平 2020 第三军医大学学报 **42** 2290]
- [40] Hwang Y, Ahn J, Mun J, Bae S, Uk J Y, Vinokurov N A, Kim P 2014 *Opt. Express* **22** 11465
- [41] Zhou J, Ge Z Z, Jiang P D, Rao X, Wu S T, Qian J J, Wu D, Li P, Zhang P, Yan L G, Li M 2021 *Proc. SPIE* **11909** 119090Z
- [42] Ge Z Z, Zhou J, Wu S T, Rao X, Qian J J, Zhu Z 2021 *Proc. SPIE* **11909** 119090Y
- [43] Alexandrov B S, Rasmussen K Ø, Bishop A R, Usheva A, Alexandrov L B, Chong S, Dagon Y, Booshehri L G, Mielke C H, Phipps M L, Martinez J S, Chen H T, Rodriguez G 2011 *Biomed. Opt. Express* **2** 2679
- [44] Ma Q L, Chen C H, Lin M, Tao J W, Deng P, Gao P, Lu Y H, Pi H F, He M D, Zhang L, Zhang Y W, Yu Z P 2020 *J. Third Mil. Med. Univ.* **42** 2267 (in Chinese) [马秦龙, 陈纯海, 林敏, 陶嘉雯, 邓平, 高鹏, 卢永辉, 皮会丰, 何旻蒂, 张蕾, 张彦文, 余争平 2020 第三军医大学学报 **42** 2267]
- [45] Ramundo-Orlando A, Gallerano G P, Stano P, Doria A, Giovenale E, Messina G, Cappelli M, D' Arienzo M, Spassovsky I 2007 *Bioelectromagnetics* **28** 587
- [46] Ramundo-Orlando A, Gallerano G P 2009 *J. Infrared Millimeter Terahz Waves* **30** 1308
- [47] Fedorov V I, Khamoyan A G, Shevela E Y, Chernykh E R 2007 *Proc. SPIE* **6734** 673404
- [48] Olshevskaya J S, Ratushnyak A S, Petrov A K, Kozlov A S, Zapara T A 2008 *IEEE Region 8 International Conference on Computational Technologies in Electrical and Electronics Engineering* Novosibirsk, Russia, July 21–25, 2008 p210
- [49] Hintzsche H, Jastrow C, Kleine-Ostmann T, Stopper H, Schmid E, Schrader T 2011 *Radiat. Res.* **175** 569
- [50] Wei C, Zhang Y C, Li R, Wang S G, Wang T, Liu J H, Liu Z, Wang K J, Liu J S, Liu X M 2018 *Biomed. Opt. Express* **9** 3998
- [51] Wilmlink G J, Ibey B L, Roth C L, Vincelette R L, Rivest B D, Horn C B, Bernhard J, Roberson D, Roach W P 2010 *Proc. SPIE* **7562** 75620K
- [52] Govorun V M, Tretiakov V E, Tulyakov N N, Fleurov V B, Demin A I, Volkov A Y, Batanov V A, Kapitanov A B 1991 *Int'l J. Infra. Millimeter. Waves* **12** 1469
- [53] Lundholm I V, Rodilla H, Wahlgren W Y, Duelli A, Bourenkov I G, Vukusic J, Friedman R, Stake J, Schneider T, Katona G 2015 *Struct. Dyn.* **2** 054702
- [54] Wang K C, Yang L X, Wang S M, Guo L H, Ma J L, Tang J C, Bo W F, Wu Z, Zeng B Q, Gong Y B 2020 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **22** 9316
- [55] Korenstein-Ilan A, Barbul A, Hasin P, Eliran A, Govern A, Korenstein R 2008 *Radiat. Res.* **170** 224
- [56] Homenko A, Kapilevich B, Kornstein R, Firer M A 2009 *Bioelectromagnetics* **30** 167
- [57] Titova L V, Ayesheshim A K, Golubov A, Rodriguez-Juarez R, Woycicki R, Hegmann F A, Kovalcuk O 2013 *Sci. Rep.* **3** 2363
- [58] Echchgadda I, Cerna C Z, Sloan M A, Elam D P, Ibey B L 2014 *Proc. SPIE* **9321** 93210Q
- [59] Zhao J W, He M X, Dong L J, Li S X, Liu L Y, Bu S C, Ouyang C M, Wang P F, Sun L L 2019 *Chin. Phys. B* **28** 048703
- [60] Shang S, Wu X J, Zhang Q, Zhao J P, Hu E L, Wang L L, Lu X Y 2021 *Biomed. Opt. Express* **12** 3729
- [61] Titova L V, Ayesheshim A K, Golubov A, Fogen D, Rodriguez-Juarez R, Hegmann F A, Kovalchuk O 2013 *Biomed. Opt. Express* **4** 559
- [62] Cheon H, Paik J H, Choi M, Yang H J, Son J H 2019 *Sci. Rep.* **9** 6413
- [63] Cheon H, Yang H J, Choi M, Son J H 2019 *Biomed. Opt. Express* **10** 4931
- [64] Romanenko S, Begley R, Harvey A R, Hool L, Wallace V P 2017 *J. R. Soc. Interface* **14** 0585

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Biological effects of terahertz waves^{*}

Peng Xiao-Yu^{1)2)†} Zhou Huan¹⁾²⁾³⁾

1) (*Center for Terahertz Technology Research, Chongqing Institute of Green and Intelligent Technology,*

Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400714, China)

2) (*Chongqing School, University of Chinese Academy of Sciences (UCAS Chongqing), Chongqing 400714, China*)

3) (*Chongqing University, Chongqing 400044, China*)

(Received 27 October 2021; revised manuscript received 4 December 2021)

Abstract

There are numerous applications of terahertz (THz) waves in biomedicine due to their properties that can be absorbed strongly by water in biological systems and resonant with biological macromolecules and weak interactions among them in the biological systems. Though there is no direct ionization damage to the biological tissues due to their low photon energy, the THz waves can give rise to a series of biological effects on the biological cells and tissues with the increase of the intensity of the THz beam. Different irradiation conditions such as the different parameters of the THz waves and the different biological systems will result in different biological effects, including mainly the thermal effects and non-thermal effects. In this paper, we discuss first the physical mechanisms of these two kinds of effects, then introduce the existing main THz sources suitable for studying the biological effects, and summarize the typical biological effects in detail and the research progress in this field. Finally we prospect the potential applications and challenges of the THz wave biological effects.

Keywords: terahertz waves, biological effects, thermal effects, non-thermal effects

PACS: 07.57.Hm, 87.50.U–, 87.50.st

DOI: 10.7498/aps.70.20211996

^{*} Project supported by the National Key R&D Program of China (Grant No. 2017YFA0701000) and the NSAF Joint Fund, China (Grant No. U2030119).

[†] Corresponding author. E-mail: xypeng@cigit.ac.cn



太赫兹波在神经细胞中传输的弱谐振效应

郭良浩 王少萌 杨利霞 王凯程 马佳路 周俊 宫玉彬

Weak resonance effects of THz wave transimission in nerve cell

Guo Liang-Hao Wang Shao-Meng Yang Li-Xia Wang Kai-Cheng Ma Jia-Lu Zhou Jun Gong Yu-Bin

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 240301 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211677

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211677>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

太赫兹波在神经细胞中传输的弱谐振效应*

郭良浩¹⁾ 王少萌¹⁾²⁾ 杨利霞³⁾ 王凯程¹⁾马佳路¹⁾ 周俊¹⁾ 官玉彬^{1)2)†}

1) (电子科技大学电子科学与工程学院, 成都 610054)

2) (电子科技大学, 医工结合应用医学研究中心, 成都 610054)

3) (电子科技大学物理学院, 成都 610054)

(2021 年 9 月 8 日收到; 2021 年 9 月 28 日收到修改稿)

神经细胞的尺寸与太赫兹波的波长处于同一数量级, 因此, 神经细胞可等效为微型介质谐振器从而起到增强细胞内的太赫兹信号的作用. 基于此现象, 本文提出神经细胞弱谐振效应的概念. 建立了三层结构的球形神经细胞胞体模型, 用太赫兹时域光谱仪系统测量了神经细胞生理液的相对介电常数, 并用双德拜模型对实验结果进行拟合; 利用时域有限差分法对太赫兹波在神经细胞中的传播特性进行研究. 结果表明, 当神经细胞的相对介电常数高于外部媒质时, 太赫兹波可以在神经细胞内部形成弱的谐振峰, 并且随着细胞与外部媒质的相对介电常数差值的减小, 谐振峰会向细胞膜侧偏移, 细胞对太赫兹波的聚焦特性会随着两侧相对介电常数差值的减小而逐渐增强, 这种现象称为弱谐振效应. 同时, 弱谐振效应也表现出与细胞尺寸和频率的相关性. 神经细胞的弱谐振效应在增强细胞内太赫兹信号强度的同时, 也会进一步增强太赫兹信号在神经纤维中的传输. 这些结果为解释太赫兹波与神经细胞的相互作用提供了新模型, 有助于研究太赫兹波在生物神经系统中的传递机制.

关键词: 太赫兹, 神经细胞, 传输, 弱谐振**PACS:** 03.50.De, 41.20.-q**DOI:** 10.7498/aps.70.20211677

1 引言

神经元是神经系统的基本结构和功能单元, 可以感受和传导兴奋. 神经元的结构特征主要包括细胞体和突起两部分, 较短的突起称为树突, 较长的突起成为轴突; 轴突与靶细胞相连, 实现动作电位在神经元之间的传导. 对于神经轴突而言, 其外围会形成由施万细胞包裹形成的髓鞘结构, 该结构不仅可以加快动作电位的传导, 同时由于髓鞘在太赫兹频段乃至光学频段具有较高的折射率, 对于特定频率的太赫兹波和光波可以看作介质波导^[1,2]. 另

外, 太赫兹生物学和光遗传学的兴起, 也激发了众多学者的思考, 生物体中是否存在高频信号传导通路, 可以实现太赫兹波作为载波的生物体内的信号传输?

在光学波段, 已有研究表明电磁波在透过生物细胞时, 可以发生聚焦现象. 2015 年, Miccio 等^[3]报道了无核的悬浮红细胞在光学频段表现出自适应液体透镜的特征, 并展示了其成像能力和可调谐焦距特性; 随后 Johari 等^[4,5]证明神经元的体细胞和细胞核同样具有这种聚焦效应, 理论和实验研究表明, 神经元能够聚焦光的传输, 使其能够通过组织传到目标细胞. 细胞的这种现象也被应用于体内

* 国家自然科学基金 (批准号: 61921002, U1930127)、国家自然科学基金委国家基础科学中心 (批准号: 61988102) 和中央高校基本科研业务费 (批准号: ZYGX2019J013) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: ybgong@uestc.edu.cn

光遗传纳米网络的研究^[6-8]. 在毫米波频段, 有研究表明, 具有这种球体以及椭球体结构的生物组织可以增强局部的电磁波传输, 尤其是当目标样品的尺寸与电磁波的波长在同一个数量级时, 这种相互作用会更加强烈. 有研究报道称, 当两颗葡萄之间存在窄带隙时, 葡萄的高相对介电常数可以在 GHz 频率下产生表面等离子体^[9]. 而在太赫兹波段, 神经细胞尺寸与太赫兹波波长都处于微米量级, 具备太赫兹波与细胞相互作用的条件, 但由于生物体内较高的含水量对太赫兹波的强吸收特性^[10], 使得该领域的研究鲜有报道.

基于现有的文献对神经细胞的特征描述, 我们发现了神经细胞在太赫兹波段弱谐振效应的新现象, 即尺寸在微米量级的神经元胞体, 对太赫兹频段(波长微米量级)的电磁波传输具有增强效应. 本文利用时域有限差分法(FDTD)建立了三层结构的神经细胞胞体模型, 对太赫兹波在神经细胞中的传输特性进行了分析, 同时考虑到神经细胞结构的特异性, 计算了细胞体-轴突中太赫兹波的传输特性, 以探索神经元中的太赫兹信号传输性能. 本研究为构建神经系统中的太赫兹波传输提供了一种可能的物理机理阐释, 为实验工作提供了一种理论预期.

2 研究方法

2.1 神经细胞胞体模型构建

神经元细胞是神经系统最基本的结构和功能单元, 根据功能的不同, 其形态也有所差异, 细胞体的形状大致分为椭球形、三角形和不规则形状. 鉴于单个神经细胞的相对介电常数难以精确测量, 本文建立了包含细胞膜、细胞内生理液以及细胞核的简化三层结构的球体细胞模型来模拟神经细胞胞体, 如图 1 所示.

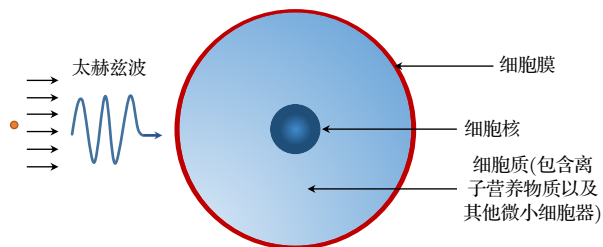


图 1 细胞膜、细胞内生理液和细胞核三层媒质构建的神经细胞体模型

Fig. 1. Nerve cell body model constructed by three layers of membrane, intracellular fluid and nucleus.

一般细胞膜的结构特点为中间的磷脂双分子层构成基本骨架, 蛋白质分子嵌入在磷脂双分子层中或表面. 而神经细胞膜与一般细胞膜不同之处是膜表面分布着大量的离子通道和特异性受体, 能够感受和传导兴奋. 由于神经细胞膜组分的复杂性以及提取制备过程中难以保证其完整的结构功能, 本文采用细胞膜的主要组分磷脂的相对介电常数来表征神经细胞膜的相对介电常数. 磷脂在太赫兹频段的相对介电常数可以由文献^[11]得到, 通过二阶德拜模型拟合后, 德拜参数如表 1 所列. 细胞内生理液的相对介电常数本文通过实验测量得到.

表 1 细胞膜二阶德拜模型参数拟合结果

Table 1. Fitting results of membrane second-order Debye model parameters.

	ϵ_∞	ϵ_s	ϵ_2	τ_1/ps	τ_2/ps
细胞膜	2.37	11.77	3.28	7.19	0.11

由于细胞核内的溶剂分子与细胞质中的相同, 在太赫兹波在神经元细胞中传输过程的模拟计算中, 采用细胞内生理液的相对介电常数来代表细胞核的相对介电常数. 另外, 由于线粒体等细胞器半径为 1 μm 左右, 远远小于广义太赫兹波的波长(3—100 μm), 太赫兹波经过微小细胞器时, 只表现为衍射和绕射行为, 因此计算中也忽略了其影响.

2.2 细胞内生理液的相对介电常数的测量

细胞内生理液由非极性盐离子和营养物质组成, 在神经细胞中起着重要作用. 采用太赫兹时域光谱仪(THz-TDS)系统(Tera View TPS 3000)测量细胞内生理液体在生理浓度下的太赫兹光谱^[12], 实验环境为一个大气压, 温度为 292 K. 通过实验配制得到等效的神经细胞生理液: KCl (1.043 g/100 mL), $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.041 g/100 mL), CaCl_2 (0.011 g/100 mL), Na_2ATP (0.11 g/100 mL), EGTA (0.38 g/100 mL), HEPES (0.238 g/100 mL)^[13]. 在测量过程中, 样品溶液被注入两个材料为聚四氟乙烯的太赫兹窗片之间, 窗片对太赫兹波的吸收可以忽略. 在 0.3—2 THz 的频率范围内, 细胞内生理液体的折射率以及吸收系数的测量结果如图 2(a) 和图 2(b) 所示.

利用实验测量得到的折射率以及吸收系数, 采用(1)式与(2)式计算可以得到神经细胞内生理液在 0.3—2 THz 频率范围内的相对介电常数.

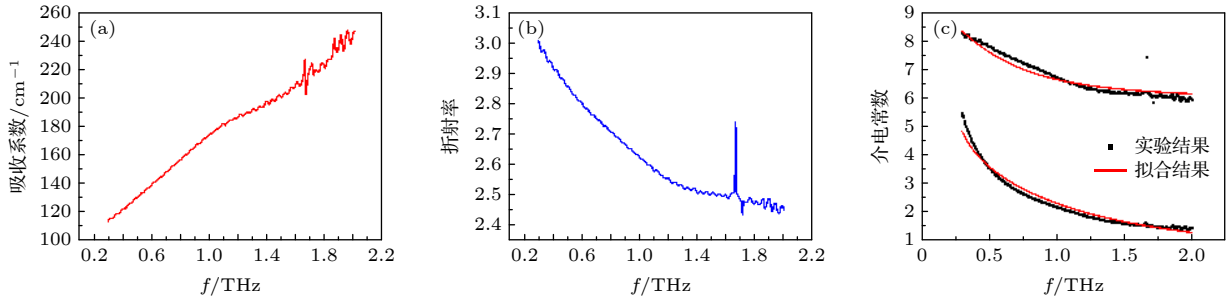


图2 等效细胞内生理液体在0.3—2 THz 频率范围内的 (a) 吸收系数, (b) 折射率, (c) 相对介电常数实部和虚部 (黑色圆点) 以及二阶德拜模型拟合结果 (红色实线)

Fig. 2. (a) Absorption coefficient, (b) refractive index, and (c) the real and imaginary parts of the dielectric constant of the effective intracellular fluid in the frequency range of 0.3–2 THz.

$$\hat{\varepsilon}(\omega) = \hat{n}(\omega)^2 = \left(n(\omega) - i \frac{c}{2\omega} \alpha(\omega) \right)^2, \quad (1)$$

$$\varepsilon' + \varepsilon'' = n(\omega)^2 - \frac{c^2 \alpha(\omega)^2}{4\omega^2} - i \frac{c}{\omega} n(\omega) \alpha(\omega), \quad (2)$$

式中, $\hat{n}$ 为复折射率, n 为折射率, α 为吸收系数, c 为光速, ω 为频率, $\hat{\varepsilon}$ 为复相对介电常数, ε' 为相对介电常数实部, ε'' 为相对介电常数虚部. 对于神经细胞内生理液在 0.3—2 THz 频率范围的相对介电常数, 可以采用二阶德拜模型^[14] 对实验测得的相对介电常数进行拟合求得:

$$\hat{\varepsilon}(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_2}{1 + i\omega\tau_1} + \frac{\varepsilon_2 - \varepsilon_{\infty}}{1 + i\omega\tau_2}, \quad (3)$$

式中, ε_{∞} 为高频极限相对介电常数, ε_s 为静态相对介电常数, ε_2 为中间值, τ_1 和 τ_2 为两次弛豫时间. 慢弛豫时间 τ_1 主要与氢键有关, 它反映了从 ε_s 到 ε_2 的变化. 快速弛豫时间 τ_2 与单个分子的重定向有关, 它反映了从 ε_2 到 ε_{∞} 的变化. 神经细胞内生理液拟合参数如表 2 所列.

表 2 等效神经细胞内生理液相对介电常数的二阶德拜模型参数拟合结果

Table 2. Second-order Debye model parameter fitting results of dielectric constant of the effective intracellular fluid in nerve cells.

	ε_{∞}	ε_s	ε_2	τ_1/ps	τ_2/ps
细胞内生理液	5.685	77.34	8.990	12.6	0.243

从图 2(c) 可以看出, 实验结果与 0.3—2 THz 的拟合结果符合较好. 等效神经细胞内生理液体的相对介电常数随频率的增加而减小, 在高频 THz 范围内接近光学相对介电常数 ε_{∞} . 同时, 随着频率的增加, 相对介电常数的虚部与实部的比值会减小, 说明太赫兹波在神经细胞中传播时损耗更小. 然后采用二阶德拜模型模拟得到了等效神经细胞

内生理液在 0.3—50 THz 范围内的介电响应特性, 如图 3 所示.

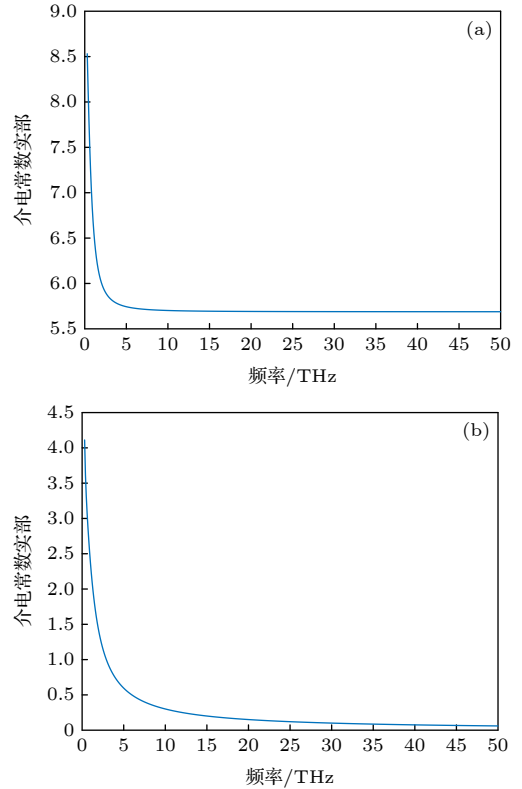


图3 由二阶德拜模型模拟等效细胞内生理液在 0.3—50 THz 范围内的相对介电常数 (a) 实部; (b) 虚部

Fig. 3. Dielectric constant of intracellular fluid in the range of 0.3–50 THz simulated by second-order Debye model: (a) Real part; (b) imaginary part.

2.3 太赫兹波在神经细胞中传输特性的计算方法

为了计算太赫兹波在神经细胞中的传输, 采用 FDTD 方法求解麦克斯韦方程组, 该方法是在 Yee 单元^[15] 形成的离散时空网格上时域求解 Maxwell

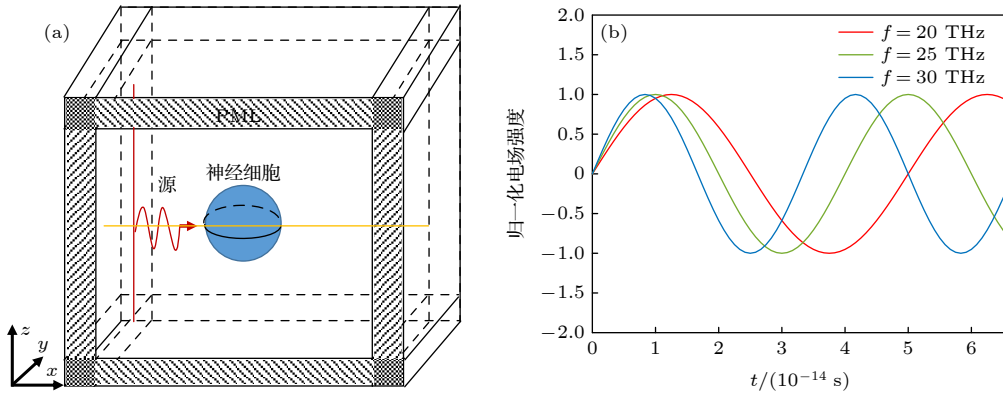


图 4 (a) 太赫兹波在神经细胞中传输的三维 FDTD 模型, 太赫兹波由线源产生, 以柱面波的形式向三维空间传输; (b) 模拟过程中用到的 3 种频率 (20, 25, 30 THz) 的太赫兹辐射源波形

Fig. 4. (a) Three-dimensional FDTD model of THz wave transmission in the nerve cell. THz wave is generated by line sources and transmitted to three-dimensional space in the form of cylindrical wave. (b) THz source waveforms for the three frequencies (20, 25, 30 THz) used in the simulation.

方程的一种常用方法. 在直角坐标系中, Maxwell 方程可以转化为 6 个偏微分方程.

$$\begin{cases} \frac{\partial H_z}{\partial y} - \frac{\partial H_y}{\partial z} = \varepsilon \frac{\partial E_x}{\partial t} + \sigma E_x, \\ \frac{\partial H_x}{\partial z} - \frac{\partial H_z}{\partial x} = \varepsilon \frac{\partial E_y}{\partial t} + \sigma E_y, \\ \frac{\partial H_y}{\partial x} - \frac{\partial H_x}{\partial y} = \varepsilon \frac{\partial E_z}{\partial t} + \sigma E_z, \end{cases} \quad (4)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial E_z}{\partial y} - \frac{\partial E_y}{\partial z} = -\mu \frac{\partial H_x}{\partial t} + \sigma_m H_x, \\ \frac{\partial E_x}{\partial z} - \frac{\partial E_z}{\partial x} = -\mu \frac{\partial H_y}{\partial t} + \sigma_m H_y, \\ \frac{\partial E_y}{\partial x} - \frac{\partial E_x}{\partial y} = -\mu \frac{\partial H_z}{\partial t} + \sigma_m H_z, \end{cases} \quad (5)$$

式中, $\mathbf{H}$, $\mathbf{E}$, ε , μ , σ 分别为磁场强度、电场强度、介质介电常数、介质磁导率、电导率.

利用 FDTD 方法计算太赫兹波在神经细胞中传播特性的模型包括信号源、背景介质、神经细胞模型和完美匹配层 (PML) 4 部分, 如图 4(a) 所示. 模型中采用的太赫兹信号源为正弦形式的太赫兹波, 其波形如图 4(b) 所示.

神经细胞胞体由图 1 所示模型描述, 细胞膜厚度为 9 nm, 细胞半径为 8 μm , 细胞核半径为 1 μm . 仿真中使用了单轴 PML 用于吸收入射到边界的太赫兹波以避免反射波的影响^[16]. 电场和磁场的本构关系可以表示为

$$\mathbf{D} = \varepsilon \mathbf{E}, \quad (6)$$

$$\mathbf{B} = \mu \mathbf{H}. \quad (7)$$

神经细胞可视为非磁性材料 ($\mu_r = 1$), 其介电

常数可表示为 $\varepsilon = \varepsilon_0[\varepsilon_r + \sigma/(i\omega)]$. 由于神经细胞内生理液为极性液体, 因此可以不考虑欧姆损耗 ($\sigma = 0$), ε_r 用二阶德拜模型表示. 考虑到细胞膜厚度 (9 nm) 远小于太赫兹波长 (30 THz 时为 10 μm), 采用元胞算法^[17]将厚度为 9 nm 的细胞膜等效到单个网格上进行模拟, 这样可以在保证计算准确的同时节省大量的计算时长. 因此, (6) 式和 (7) 式可以写成如下形式:

$$\mathbf{D} = \alpha \varepsilon_{\text{membrane}}(\omega) \mathbf{E} + (1 - \alpha) \varepsilon_0 \mathbf{E}, \quad (8)$$

$$\mathbf{B} = \alpha \mu_{\text{membrane}}(\omega) \mathbf{H} + (1 - \alpha) \mu_0 \mathbf{H}, \quad (9)$$

式中, α 为单个网格中细胞膜的体积分数, $\varepsilon_{\text{membrane}}$ 为细胞膜的相对介电常数, 如 (3) 式所示, 其中参数如表 1 所列. 由于仿真所用的单元模型是球形的, 可以采用梯形网格处理方法来描述曲面边界; 同时考虑了元胞算法, 边界描述如图 5 所示.

细胞膜的体积分数 α 可表示为 $\alpha = d_{\text{membrane}}/\Delta x$, 其中, d_{membrane} 为膜的厚度, Δx 为单个网格的尺寸. 灰色区域表示细胞所在的区域, 白色区域表示细胞

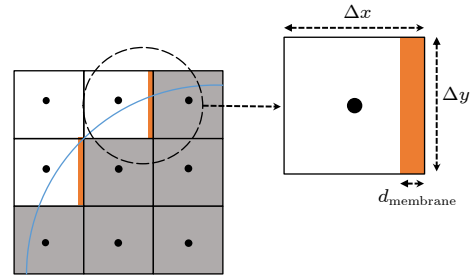


图 5 曲面边界的梯形网格处理方法, 橙色的区域是细胞膜
Fig. 5. Surface boundary trapezoidal mesh treatment, the orange area is the cell membrane.

外部的背景媒质. 当网格中心与细胞中心之间的距离小于或等于细胞半径时, 则被认为是细胞的内部. Yee 网格的空间步长与频率有关, 可以表示为 $dx=dy=dz=\lambda_0/10$, 其中 λ_0 为空气中的波长, c 为真空中的光速. 时间步长可以表示为 $dt = dx/(2c)$.

3 神经细胞的弱谐振特性

由于神经细胞 (1—100 μm) 的尺寸与太赫兹波长 (3—100 μm) 可比拟, 太赫兹波与神经细胞可能会发生明显的相互作用. 在实验测量结果的基础上, 利用 FDTD 方法建立了一个物理模型, 以研究太赫兹波在神经细胞中的传输特性、不同背景媒质与神经细胞的相对介电常数差异以及细胞尺寸和太赫兹波频率对弱谐振效应的影响. 另外, 在球形神经细胞结构的基础上, 考虑到神经细胞结构上的特异性, 建立了细胞体-轴突的神经细胞的物理模型, 并进一步研究太赫兹在包含神经纤维的神经细胞中的传输特性.

3.1 不同背景媒质中的神经细胞弱谐振效应

采用 FDTD 方法计算了图 4(a) 所示的三维数学物理模型, 同时, 模型中电场的相对变化用增益系数 G 表示:

$$G = 10 \log \left| \frac{E_1}{E_{\text{reference}}} \right|, \quad (10)$$

其中 E_1 为包含神经细胞的模型中的电场幅值, $E_{\text{reference}}$ 为不包括神经细胞的背景环境中的电场振幅. 首先计算并分析了背景媒质的相对介电常数

为 1 时, 由点源产生的频率为 30 THz 的太赫兹波在半径为 8 μm 的神经细胞中的传输特性, 结果如图 6(a) 所示.

由图 6(a) 可看出: 增益 G 的最大值 (> 10 dB) 位于神经细胞内部, 太赫兹波与神经细胞相互作用可以在神经细胞内部产生较大的场增强效应; 在神经细胞外边界处, 增益系数 G 出现了小于 0 的情况, 表明细胞内的太赫兹波只有极少的一部分透射出去而大部分的能量都被集中在了细胞内部, 我们将这种效应称为神经细胞的弱谐振效应.

为进一步分析细胞膜以及细胞核对弱谐振效应的影响, 计算了只包含神经元细胞核以及细胞膜而无细胞内生理液的神经元细胞物理模型以及太赫兹波在纯背景媒质中的传输模型, 如图 6(b) 中的红色和黄色曲线所示. 结果表明, 对于细胞核等尺寸远小于太赫兹波波长的细胞器来说, 太赫兹波的绕射行为使得其对太赫兹波的传输影响可以忽略不计.

由于神经元分布在人脑组织的不同位置处发挥着不同的功能, 而不同功能区的含水量以及组成成分不同, 使得该部位的相对介电常数会有明显的不同, 因此, 计算了不同相对介电常数的背景媒质中, 神经细胞内部的太赫兹能量的变化. 这里讨论了背景媒质的相对介电常数分别为 1, 2, 3, 4, 5 和 6 时的传播情况, 结果如图 7 所示.

频率为 30 THz 时, 由二阶德拜模型可以得到神经细胞的相对介电常数的实部为 5.69, 虚部为 0.1, 由图 7(a)—(d) 的计算结果可以看出, 随着膜内外

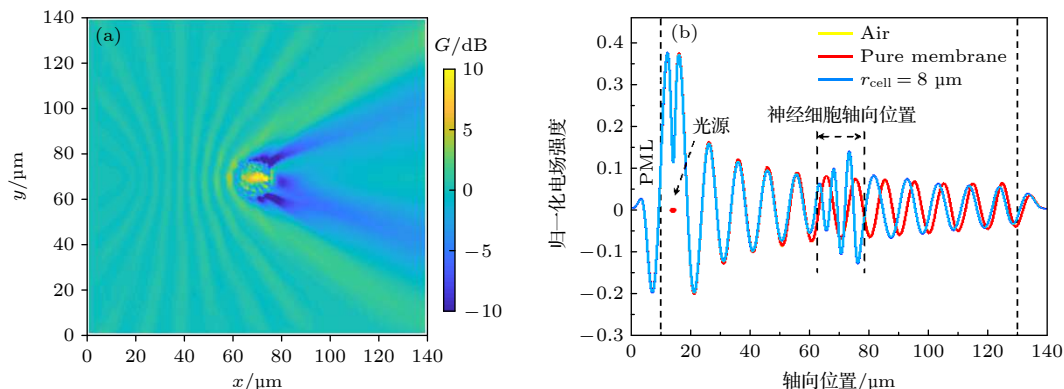


图 6 (a) 频率为 30 THz 的太赫兹波在神经细胞中传输的增益 G ; (b) 太赫兹波在空气 (黄色曲线) 中、无神经细胞内生理液的模型 (红色曲线) 以及含有神经细胞内生理液的细胞模型 (蓝色曲线) 的一维场分布结果, 其中黄色曲线与红色曲线发生重叠

Fig. 6. (a) Gain of the THz wave transmission in nerve cells at a frequency of 30 THz; (b) one-dimensional field distribution results of the THz wave in air (yellow curve), a model without intracellular fluid (red curve), and a cell model with intracellular fluid (blue curve). The yellow curve overlaps with the red curve.

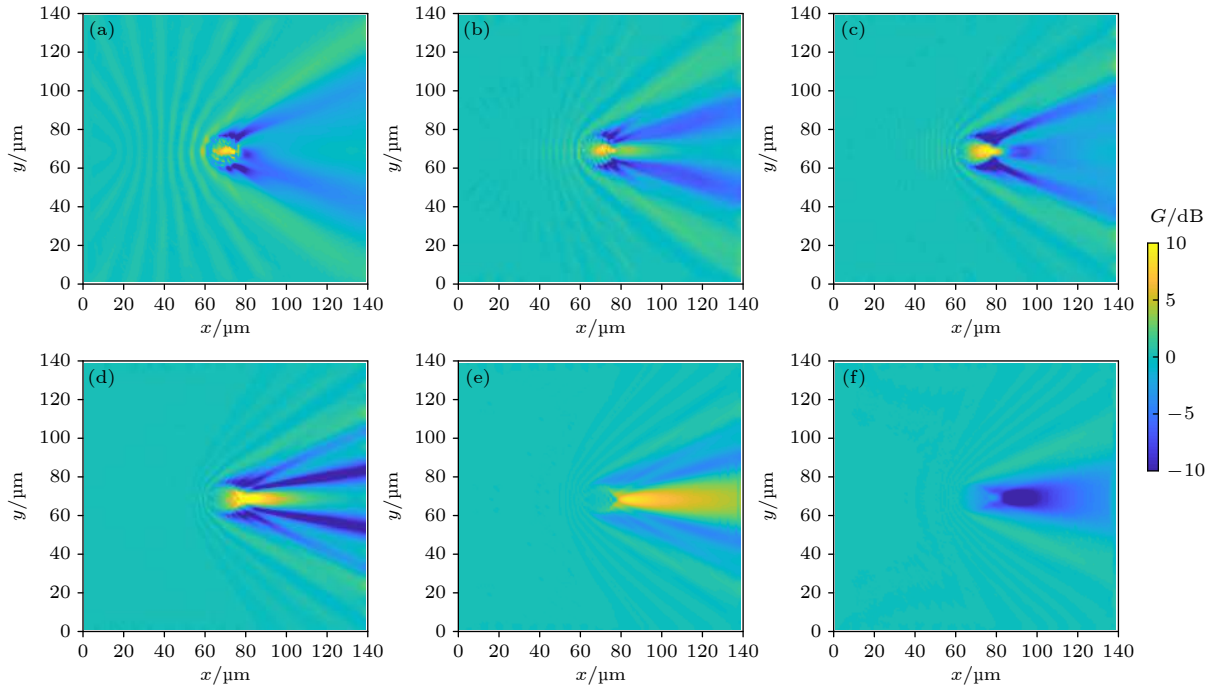


图 7 (a)–(f) 背景媒质的相对介电常数分别为 1, 2, 3, 4, 5 和 6 时, 神经细胞中的场增益 G 结果, 太赫兹波的频率为 30 THz
Fig. 7. (a)–(f) Field gain results in the nerve cell when the dielectric constant of background medium is 1, 2, 3, 4, 5, 6. The frequency is 30 THz.

两侧相对介电常数差异的逐渐减小, 弱谐振效应的峰值逐渐向后偏移, 与此同时, 神经细胞对太赫兹波的聚焦效应愈发明显. 当膜内外两侧相对介电常数的差值进一步减小时, 由图 7(e) 可以看出, 球形的神经细胞可以看作是凸透镜, 可以使得细胞后侧的电场进一步得到增强. 当神经细胞的相对介电常数低于外部媒质时, 弱谐振效应随之消失. 图 8 给出了计算模型轴线上的场增益, 其结果可以定量反映上述结论.

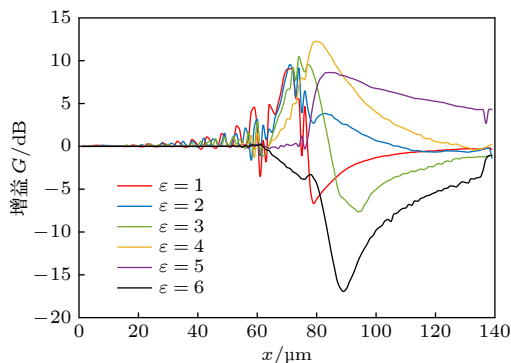


图 8 背景媒质的相对介电常数分别为 1, 2, 3, 4, 5 和 6 时, 频率为 30 THz 的太赫兹波在神经细胞中轴线上的增益 G 曲线

Fig. 8. Gain curves on axis when dielectric constant of background medium is 1, 2, 3, 4, 5, 6, and the frequency is 30 THz.

神经细胞不仅分布在脑组织等中枢神经系统中, 在心肌、乳腺等组织中也发挥着重要的作用. 有研究表明, 乳腺癌转移瘤的生长与周围神经元的刺激有关^[18], 文献^[19]给出了乳腺和癌变的乳腺组织的太赫兹频段的二阶德拜模型参数, 如表 3 所列.

表 3 正常的乳腺组织以及癌变的乳腺组织的二阶德拜模型参数

Table 3. Second-order Debye model parameters of normal and cancerous breast tissues.

	ϵ_∞	ϵ_s	ϵ_2	τ_1/ps	τ_2/ps
正常乳腺组织	2.1	76.5	3.9	10.3	0.07
癌变乳腺组织	2.5	77.9	4.3	9.1	0.08

用正常的乳腺组织和癌变的乳腺组织来代替原有的背景媒质, 并分别计算了半径为 8 μm 的神经细胞在这两个不同的媒质中的弱谐振效应的变化, 计算结果如图 9 所示.

用二阶德拜模型描述乳腺以及癌变的乳腺组织时, 既可以反映媒质的相对介电常数, 同时也可以很好地反映太赫兹波在生物组织中传输的衰减. 计算结果表明, 当无神经细胞时, 由于乳腺组织对太赫兹波的吸收特性, 电磁波快速衰减, 当传输距离为 100 μm 时, 太赫兹波几乎衰减为 0; 而当背景

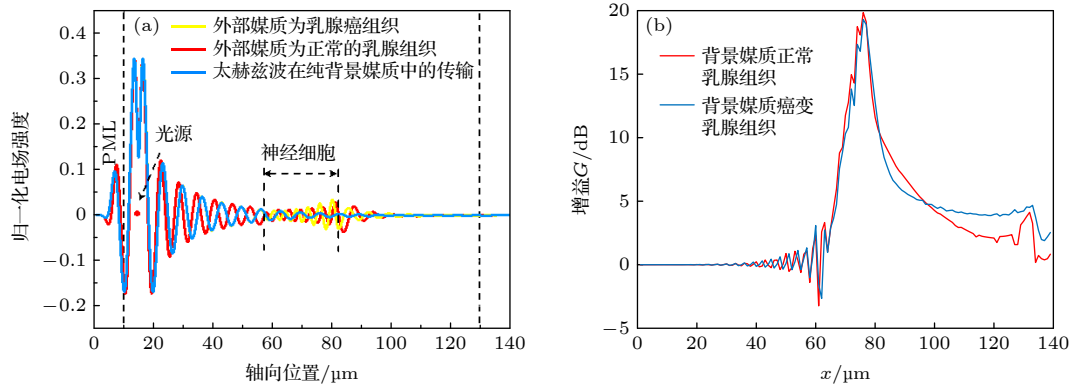


图 9 背景媒质为乳腺和癌变的乳腺组织时, 频率为 30 THz 的太赫兹波在神经细胞中的 (a) 电场分布和 (b) 轴线上的增益
Fig. 9. (a) Electric field distribution and (b) gain of the 30 THz terahertz wave in nerve cells under the condition of breast and cancerous breast tissue in the background medium.

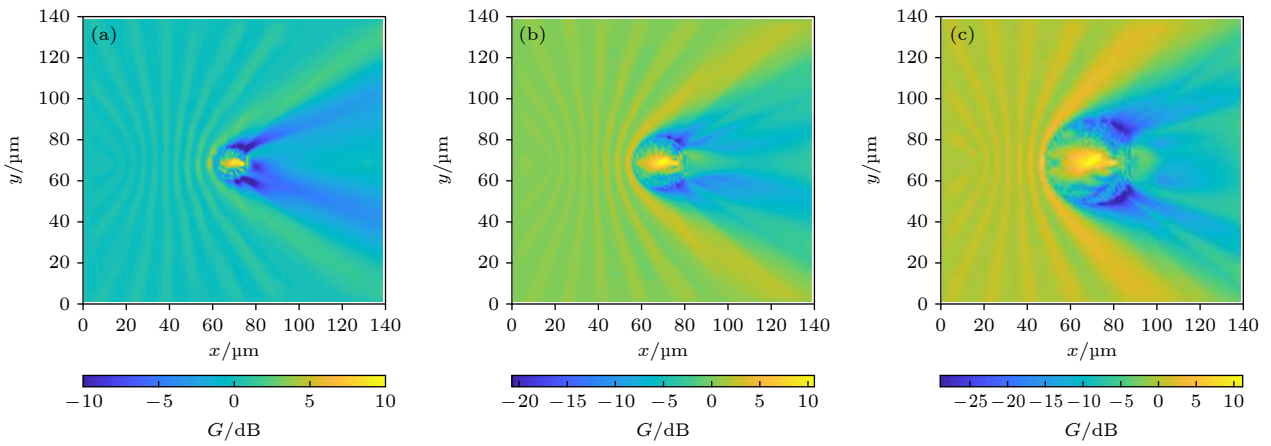


图 10 (a)–(c) 神经细胞的半径为 8, 12.5 和 20 μm 时, 太赫兹波在神经细胞中传输的增益 G
Fig. 10. (a)–(c) Gain of THz wave transmission in nerve cells with the radius of 8, 12.5, 20 μm .

媒质为乳腺和癌变的乳腺组织时, 由于神经细胞的相对介电常数高于两种背景媒质, 使得细胞内部的电场得到增强, 进而传输距离也有所增加. 同时, 研究还表明, 正常的乳腺组织中的神经细胞的增益系数 G 高于癌变的乳腺组织中神经细胞的增益系数 G , 说明正常乳腺组织中的神经细胞对太赫兹波的增强效应更为明显.

3.2 神经细胞的弱谐振效应与细胞尺寸的关系

实际中, 生物体的不同功能区以及不同分化阶段的神经细胞的尺寸大小具有一定的差异, 神经细胞体的尺寸小到几微米, 大到几十微米, 因此, 需要研究不同尺寸的神经细胞 (半径分别为 8, 12.5 和 20 μm) 中的弱谐振效应. 对于太赫兹波频率为 30 THz, 背景媒质的相对介电常数为 1 的情况, 计算结果如图 10 所示.

研究表明, 在给定频率 (30 THz) 下, 随着细胞尺寸的增加, 场增益也有一定程度的增强, 一维轴线上的增益系数 G 如图 11 所示.

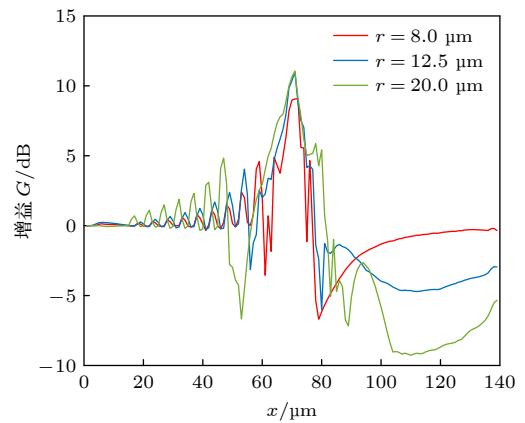


图 11 神经细胞的半径为 8, 12.5 和 20 μm 时, 轴线上的场增益曲线
Fig. 11. Field gain curves along the axis of nerve cells with radius of 8, 12.5 and 20 μm .

细胞内部电场的增强通常会导致细胞外侧的电场的减弱. 从图 11 可以看出, 神经细胞的半径为 8, 12.5 和 20 μm 时, 细胞内部电场的最大增益分别为 11.1, 11, 9.1 dB, 即随着细胞尺寸的增大, 增益系数 G 逐渐增强; 细胞内部电场增强的同时, 细胞两侧的反射波随之增大, 透射波也相应地减弱. 由于水对太赫兹波的强吸收特性, 当神经细胞的尺寸远大于太赫兹波波长时, 由膜一侧透射进入到细胞内部的太赫兹波会被水吸收而衰减, 导致难以与膜对侧的反射波相互叠加产生驻波增强效应. 进而弱谐振效应也会随之消失. 因此, 无论对于尺寸远小于太赫兹波长和尺寸远大于太赫兹波长的神经细胞体来说, 都难以产生弱谐振效应.

3.3 神经细胞的弱谐振效应与频率的关系

由图 2(c) 的实验测量结果可以看出, 随着频率的增加, 相对介电常数的虚部与实部之比减小. 计算当神经细胞尺寸一定 ($r = 8 \mu\text{m}$) 时 20, 25, 30 THz 这 3 种不同频率下的太赫兹波在神经细胞模型中的传播特性, 结果如图 12 所示.

随着太赫兹波频率的增加, 细胞内部的场增强效应愈发明显, 图 13 给出了图 12 轴线上的电场增益系数 G , 当频率为 20, 25, 30 THz 时, 细胞内部的最大增益分别为 12.2, 10.3 和 8.3 dB. 结果表明, 当细胞尺寸一定时, 随着频率的升高, 细胞内的增益明显提升, 细胞对太赫兹波的束缚效果也更加明显. 当场主要集中在细胞内部时, 透射波的能量也相应减弱.

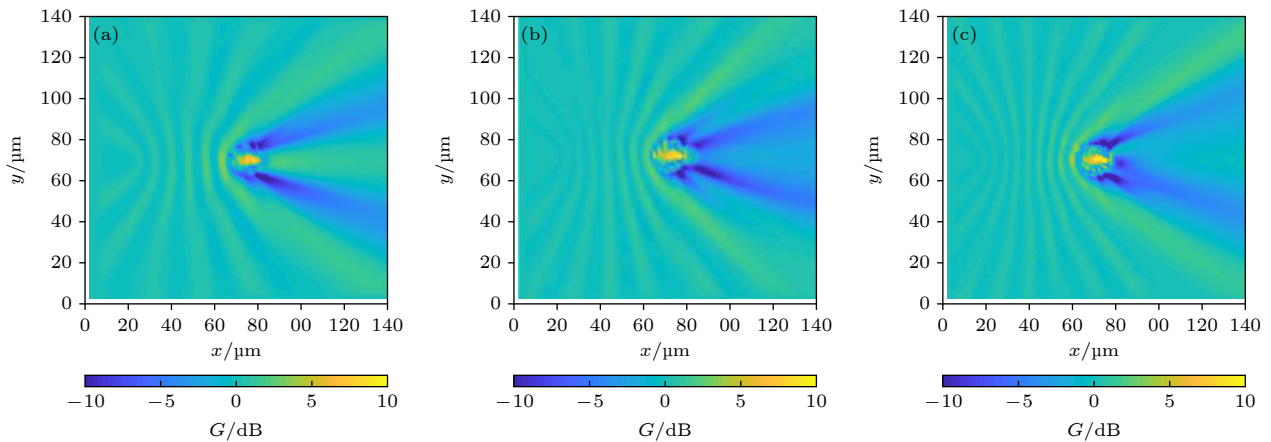


图 12 3 种不同频率的太赫兹波通过神经元细胞传播的特性 (a) 20 THz; (b) 25 THz; (c) 30 THz

Fig. 12. Characteristic of three THz waves of different frequencies transmitting through the neuron cell: (a) 20 THz; (b) 25 THz; (c) 30 THz.

介质谐振器能使电磁波在介质中反射, 形成谐振结构. 高相对介电常数的介质确保大部分的场在谐振腔中, 不受辐射或泄漏的影响. 神经细胞的弱谐振效应也可以通过固有品质因数 Q 值得到解释:

$$Q = \frac{1}{\tan\delta}, \quad (11)$$

式中, $\tan\delta$ 与媒质的损耗有关, 由于神经细胞内部的生理液主要是以水为主要成分的极性液体, 因此, 媒质的损耗主要为极化损耗, 可以表示为 $\tan\delta = \epsilon''/\epsilon'$. 由图 3 可以看出, 随着频率的升高, 细胞的极化损耗逐渐降低, 当频率高于 30 THz 时, 神经细胞的 Q 值大于 50, 说明神经细胞能够将电磁能量集中到细胞内部. 当频率分别为 20, 25, 30 THz 时, 细胞体的 Q 值分别为 37.8, 47.2, 56.6. 由于细胞的 Q 值随着频率的增加而增加, 细胞将更多的高频太赫兹场的能量集中在细胞内, 产生谐振特性.

3.4 太赫兹波在神经细胞-轴突中的传输特性

为研究神经元胞体的弱谐振效应对太赫兹波在神经纤维中传输的影响, 在图 1 所示的神经元胞体模型后增加了一段长为 50 μm 、半径为 5 μm 的神经轴突, 其中包括 2 μm 厚的髓鞘结构. 随后计算了频率为 30 THz 时的场增益, 结果如图 14 所示, 其中髓鞘的相对介电常数为 9, 轴突的相对介电常数为 4, 参数可以由文献 [2] 得到. 这里讨论背景媒质的相对介电常数为 2 和 4 的情况, 细胞体的相对介电常数由二阶德拜模型来描述.

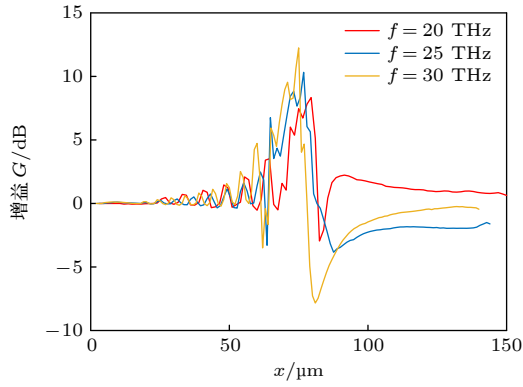


图 13 神经细胞弱谐振效应与太赫兹波频率的关系, 细胞中心位于 $70\ \mu\text{m}$ 处

Fig. 13. Relation between weak resonance effect and THz frequency of nerve cells, cell center at $70\ \mu\text{m}$.

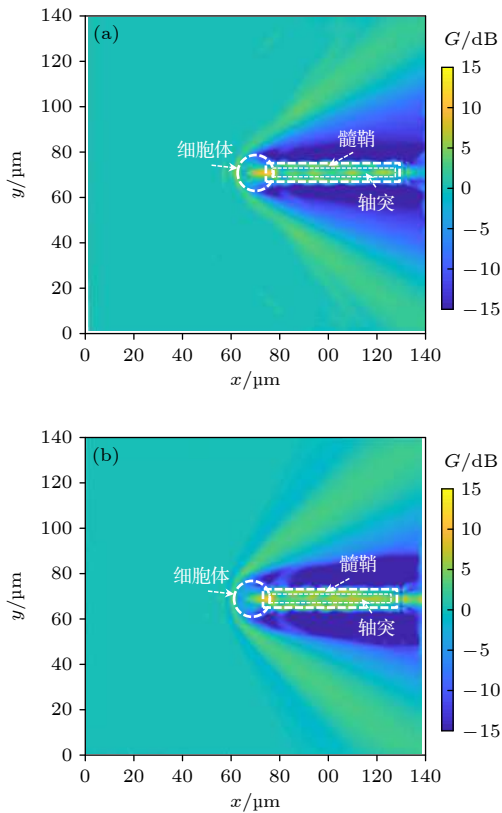


图 14 背景媒质的相对介电常数为 (a) 2, (b) 4 时, 神经细胞-轴突模型中的场增益 G 结果

Fig. 14. Field gain results in the neuron-axon model, when the relative permittivity of background medium is (a) 2 and (b) 4.

由计算结果可以看出, 神经细胞的弱谐振效应使得太赫兹波在细胞内得到增强并沿着神经纤维继续传输, 弱谐振效应随着膜两侧介电常数的差值减小而逐渐增强. 同时, 太赫兹波的能量被主要局限在细胞体以及髓鞘中, 说明了太赫兹波在神经细胞中传输的可能性.

4 结 论

本文建立了包含细胞膜、细胞内生理液以及细胞核的三层结构的神经细胞胞体的物理模型来研究太赫兹波在神经细胞中的传输特性. 由于单细胞的相对介电常数难以精确测量, 利用 THz-TDS 系统测量了等效的神经细胞内部生理液的相对介电常数, 并用二阶德拜模型对测量结果进行拟合, 拟合结果与实验结果保持一致. 利用 FDTD 方法从理论上研究了太赫兹波在神经细胞中的传输特性, 结果表明, 细胞器以及细胞核等尺寸远小于波长的小目标物体对太赫兹波传输过程产生的影响可以忽略不计. 由于神经细胞遍布周身, 包括脑组织在内不同组织的相对介电常数都有明显的差异, 研究了不同背景媒质中的神经细胞对太赫兹波传输的影响. 结果发现, 随着膜内外两侧相对介电常数差异的逐渐减小, 弱谐振效应的峰值逐渐向后偏移; 当细胞与背景媒质的相对介电常数相差无几, 且细胞的相对介电常数高于背景媒质时, 神经细胞对太赫兹波会产生聚焦效应. 通过研究不同频率的太赫兹波以及不同尺寸的神经细胞发现, 频率一定时, 随着细胞尺寸的增加, 弱谐振效应有一定程度的增强; 尺寸一定时, 随着太赫兹波频率的升高, 弱谐振效应也有一定程度的增强. 在神经元球形结构的基础上, 考虑了神经细胞结构上的特异性, 建立了细胞体-轴突物理模型, 通过分析细胞体-轴突中的场增益, 发现神经细胞的弱谐振效应也会进一步增强太赫兹信号在神经纤维中的传输.

本文通过理论分析提出了神经细胞的弱谐振效应, 为研究太赫兹波与神经细胞的相互作用提供了一种策略. 由于人体内不同组织中的细胞对太赫兹波传输的增强效应不同, 使得这一结论有助于解释人体内太赫兹信息传输的途径.

参考文献

- [1] Kumar S, Boone K, Tuszyński J, Barclay P, Simon C 2016 *Sci. Rep.* **6** 1
- [2] Liu G, Chang C, Qiao Z, Wu K, Zhu Z, Cui G, Peng W, Tang Y, Li J, Fan C 2019 *Adv. Funct. Mater.* **29** 1807862
- [3] Miccio L, Memmolo P, Merola F, Netti P, Ferraro P 2015 *Nat. Commun.* **6** 1
- [4] Johari P, Jornet J M 2017 *IEEE Trans. Commun.* **66** 1579
- [5] Wirdatmadja S, Johari P, Desai A, Bae Y, Stachowiak E K, Stachowiak M K, Jornet J M, Balasubramaniam S 2019 *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **27** 108

- [6] Wirdatmadja S A, Barros M T, Koucheryavy Y, Jornet J M, Balasubramaniam S 2017 *IEEE Trans. Nanobiosci.* **16** 859
- [7] Akyildiz I F, Brunetti F, Blázquez C 2008 *Comput. Networks* **52** 2260
- [8] Lee S T, Williams P A, Braine C E, Lin D T, John S, Irazoqui P P 2015 *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **23** 655
- [9] Khattak H K, Bianucci P, Slepko A D 2019 *Proc. Natl. Acad. Sci.* **116** 4000
- [10] Nagai M, Yada H, Arikawa T, Tanaka K 2006 *Int. J. Infrared Millimeter Waves* **27** 505
- [11] Paparo D, Tielrooij K J, Bakker H, Bonn M 2009 *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **500** 108
- [12] Zhou J, Rao X, Liu X, Li T, Zhou L, Zheng Y, Zhu Z 2019 *AIP Adv.* **9** 035346
- [13] Brown W, Needham K, Nayagam B A, Stoddart P R 2013 *J. Vis. Exp.* **77** 50444
- [14] Kindt J T, Schmuttenmaer C A 1996 *J. Phys. Chem.* **100** 10373
- [15] Yee K 1966 *IEEE Trans. Antennas Propag.* **14** 302
- [16] Wei B, Zhang S Q, Wang F, Ge D 2010 *Waves Random Complex Media* **20** 511
- [17] Zhou Y, Wei B, Yin P 2011 *IEEE International Conference on Microwave Technology & Computational Electromagnetics* Beijing, China, May 22–25, 2011 402
- [18] Zeng Q, Michael I P, Zhang P, Saghafein S, Knott G, Jiao W, McCabe B D, Galván J A, Robinson H P C, Zlobec I 2019 *Nature* **573** 526
- [19] Fitzgerald A J, Pickwell-MacPherson E, Wallace V P 2014 *PLoS One* **9** e99291

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Weak resonance effects of THz wave transmission in nerve cell*

Guo Liang-Hao¹⁾ Wang Shao-Meng¹⁾²⁾ Yang Li-Xia³⁾ Wang Kai-Cheng¹⁾

Ma Jia-Lu¹⁾ Zhou Jun¹⁾ Gong Yu-Bin^{1)2)†}

1) (School of Electronic Science and Engineering, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

2) (Medico-Engineering Cooperation on Applied Medicine Research Center, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

3) (School of Physics, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

(Received 8 September 2021; revised manuscript received 28 September 2021)

Abstract

The size of nerve cell is comparable to the wavelength of terahertz (THz) wave. In this work, a new concept of weak resonance effect of nerve cells is proposed. The permittivity of intracellular fluid is measured experimentally by using a THz-TDS system, and the relationship between the permittivity of nerve cells and the frequency is obtained by fitting the double Debye model. The propagation characteristics of THz waves in nerve cells are studied by finite difference time domain. The results show that when the dielectric constant of nerve cell is higher than that of the external medium, THz wave can be enhanced in the nerve cell. Meanwhile, as the dielectric constant of the external medium increases, the resonance will be close to the cell membrane. And it shows the focusing property of THz waves, as a convex lens does. The weak resonance effect is related to the dielectric constant of the background medium, and increases with the cell size and frequency increasing. These results provide a new model to explain the interaction between THz wave and nerve cells, contributing to the study of the transmission mechanism of THz wave in biological nervous system.

Keywords: terahertz, nerve cell, transmission, weak resonance effects

PACS: 03.50.De, 41.20.-q

DOI: 10.7498/aps.70.20211677

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 61921002, U1930127), the National Basic Science Center of the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 61988102), and the Fundamental Research Fund for the Central Universities, China (Grant No. ZYGX2019J013).

† Corresponding author. E-mail: ybgong@uestc.edu.cn



强场太赫兹波作用下氢气分子振动动力学研究

宁辉 王凯程 王少萌 宫玉彬

Vibrational dynamics of hydrogen molecules under intense THz waves

Ning Hui Wang Kai-Cheng Wang Shao-Meng Gong Yu-Bin

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 243101 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211482

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211482>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

强场太赫兹波作用下氢气分子振动动力学研究*

宁辉 王凯程 王少萌 官玉彬†

(电子科技大学电子科学与工程学院, 成都 611731)

(2021 年 8 月 11 日收到; 2021 年 9 月 15 日收到修改稿)

利用电磁场与分子体系的相互作用可以研究分子的物理性质及其动力学问题. 不断发展的太赫兹技术提供了能够产生亚皮秒定向强电场的太赫兹源, 其产生的强场太赫兹波拥有与分子局部电场环境相当的电场强度, 且定向电场的亚皮秒时间尺度也能覆盖众多超快物理化学反应过程. 目前太赫兹波与分子的相互作用还主要局限于共振相互作用, 即电磁波通过偶极相互作用, 使分子在不同的振转能级发生跃迁. 本文基于密度泛函理论计算和薛定谔方程的时域有限差分求解方法, 研究了强太赫兹波电场对氢分子的强场非共振作用. 结果显示, 在强场太赫兹波亚皮秒定向强电场的作用下, 氢分子将产生诱导偶极矩, 此偶极矩与外加太赫兹场作用, 引起质子概率密度分布的波动及振动能级布居数的变化. 本文基于非极性双原子分子氢气与强场太赫兹波的非共振作用, 展示了一种独特的电磁波与分子相互作用的途径, 对研究生物体非极性分子及极性较弱的分子在强太赫兹场下的动力学研究提供了方法.

关键词: 氢分子, 太赫兹波, 非共振作用, 诱导偶极矩**PACS:** 31.30.J-, 31.15.E-, 33.20.Tp, 78.47.de**DOI:** 10.7498/aps.70.20211482

1 引言

强激光场被广泛应用于原子分子物理领域的科学研究中, 如利用强激光脉冲与分子偶极矩的各向异性极化相互作用来控制分子特别是非极性分子的排列^[1,2], 激光场中离子如 Ar^+ 的动力学问题^[3], 利用强场进行电离分子操作^[4]. 2000 年, Trump 等^[5]研究了脉宽及氢同位素效应对飞秒强场脉冲解离 H_2^+ , D_2^+ 的影响. 2002 年, Rottke 等^[6]基于冷靶反冲离子动量谱, 研究了氢分子在波长为 795 nm, 脉宽为 25 fs, 功率密度为 $4 \times 10^{14} \text{ W/cm}^2$ 条件下被裂解后的相关电子和核的运动. 2007 年, Kling 等^[7]研究了分子解离过程中电子局域化的强场控制, 利用场的波形通过对分子引导和定位来控制分子的解离, 并推广到了复杂分子中的电子转移现象.

2014 年, Förster 等^[8]研究了强激光场中氢分子的振动和排列对其电离所产生的影响.

但随着近年来太赫兹技术的发展, 人们可获得具有方向性好、时间尺度小以及幅值大等优点的亚皮秒量级的太赫兹强场^[9,10], 许多分子和物质在太赫兹频段具有独特的性质, 能够在实验中被广泛研究. 强太赫兹场已经成为未来物理化学领域研究的“智能试剂”^[11]. 目前利用导线末端的尖端以及波荡器, 人们可获得幅值达 90 GV/m 的单周期强太赫兹场^[12], 这样的太赫兹场, 既与分子间普遍的电场环境接近, 也能覆盖分子作用的时间尺度. 强场太赫兹波对分子的强场非共振作用的研究在多个领域开展, 如弱束缚态的解离、跨越带隙激发以及绝缘体-金属相变过程等领域^[13]. 因许多生物分子的骨架振动的本征振动频率大多位于太赫兹频段, 因此选择这样的太赫兹场更容易使得分子与太赫兹

* 国家自然科学基金 (批准号 61921002, 61988102) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: ybgong@uestc.edu.cn

波发生互作用.

利用太赫兹场的特性来研究广泛潜在的科学现象, 如共振与非共振的现象, 为物质的非共振操控开辟了新的途径^[9,10,13]. 利用太赫兹波研究分子在太赫兹频段的一系列独有性质的研究逐渐热门. 若特定分子的振转频率处于外加场的频谱范围内, 满足相应的选择定则时, 会发生光子的吸收发射现象, 引起振动能级的跃迁. 这时分子就与太赫兹波发生共振相互作用, 从而可以利用得到的太赫兹、红外等波段的光谱来分析分子的诸多特性. 而在产生诱导偶极矩, 与太赫兹场充分地互作用, 改变分子体系的振动状态这一领域并未有研究工作涉及.

氢气是最简单的研究体系, 研究方法主要是基于量子电动力学理论测定氢分子的转动量子态^[14], 研究氢气分子的基本振动行为^[15], 测定氢气中电离能^[16]. 2000年, Saenz^[17]基于三维电场的非微扰的头算方法, 研究发现在特定的核间距下, 氢分子的电离速率会明显增强. 2017年, Puchalski^[18]对氢分子的基态电子能量进行了相对论校正, 获得了极精确的体系能量.

氢分子是非极性分子. 一般来讲, 非极性双原子分子的振动不会改变其电偶极矩, 因此不会发生光子的吸收和发射. 所以电磁波通常不会通过偶极相互作用直接改变非极性双原子分子的振动状态. 电磁波影响非极性分子的核振动态的效果通常由产生电子激发态来间接实现, 即电磁波引起电子的能级跃迁, 使分子处于激发态, 原子核处于激发态势能面上, 核的波包在新的势能面上进行振动. Šmydke等^[19]研究了超紫外线(XUV)对氮气分子作用的短时核振动过程, 给出了激发态 N_2 分子的核运动的概率密度随时间的演化. Calvert等^[20]详细介绍了氢分子的核量子振动特性, 给出了氢同位素分子 D_2^+ 波函数和对称电子态 $1s\sigma_g$ 及反对称电子态 $2p\sigma_u$ 的关联能量随核间距的变化, 同时, 给出了强场飞秒激光脉冲中 H_2 和 H_2^+ 及其同位素变体(D_2 , D_2^+ , HD和 HD^+)的强场电离解离过程. 这些都是通过激发电子态的途径来实现的.

因太赫兹波的光量子能量远不能够激发分子中的电子, 故不能够与非极性的双原子分子的振动状态产生直接(偶极相互作用)或间接(电子激发态、激发态势能面)的影响. 因此本文将探讨强场太赫兹波通过诱导非极性双原子分子的电偶极矩, 直接对分子的振动状态产生影响的可能性.

本文利用量子化学计算软件ORCA^[21]的密度泛函理论计算方法, 研究强场太赫兹波对氢分子核振动态的作用. 依据氢分子在不同电场强度下的势能面以及及时变场的量子力学理论, 对含时薛定谔方程进行时域有限差分法(finite-difference time-domain, FDTD)求解, 得到氢气分子的质子概率密度及各振动模式布居数的动力学演化过程. 可以探究强场太赫兹波能够在分子中产生诱导偶极矩, 从而与非极性分子发生作用的途径, 有望启发生物体非极性分子及极性较弱的分子在太赫兹场下的动力学研究方法.

2 方 法

2.1 分子计算模型及氢分子的势能面扫描

首先建立如图1的分子计算模型. 1个氢分子包含2个质子和2个电子, 采用玻恩-奥本海默绝热近似, 将原子核的运动与电子的运动进行分离, 引入相对坐标及折合质量, 氢分子的振动可以简化为一维振动问题, 描述原子核振动的定态薛定谔方程为

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2M} \frac{d^2}{dr^2} + V(r) \right] \varphi(r) = E\varphi(r), \quad (1)$$

其中 $M = \frac{M_1 M_2}{M_1 + M_2} = \frac{m}{2}$, $r = r_1 - r_2$, M 为折合质量, E 为能量本征值, V 为势能函数, 此势函数能够由势能面扫描得到. 特定势能面决定了质子的本征波函数和本征能量. 利用时域有限差分方法, 将(1)式以一维的情况写成差分形式^[22].

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\psi(z+\Delta z) - 2\psi(z) + \psi(z-\Delta z)}{\Delta z^2} + V(z)\psi(z) = E\psi(z), \quad (2)$$

求解此方程可以得到本征值能量 E 与本征波函数 ψ ^[23], 由此获得质子振动基态以及更高能态下的粒子的空间概率密度分布.

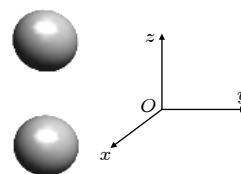


图1 氢分子的计算模型(球体表示氢原子), 两个氢核的连线平行于 z 轴

Fig. 1. Calculation model of hydrogen molecules (spheres represent hydrogen atoms), two hydrogen nuclei are parallel to the z axis.

本文有关氢气分子结构优化, 势能面的扫描等所有关于密度泛函的计算都是基于软件 ORCA 完成的, 版本是 4.2.0^[24]. 首先对氢分子结构进行优化, 使用的泛函为 B3LYP^[25], 基组为 def2-QZVPP^[26], 得到体系最稳定的结构, 键长为 0.75 Å. 扫描 2 个质子之间的距离得到氢分子的势能面, 并利用立方样条插值法对获得的势能曲线进行平滑处理. 氢分子势能面扫描所使用的基组仍是 def2-QZVPP, 泛函则使用双杂化泛函 PWPB95^[27], 结合 D4 色散校正^[28,29]. 使用经过色散校正的双杂化泛函可以更精确地计算出两个氢原子之间的弱相互作用.

2.2 时域有限差分法求解含时薛定谔方程

含时薛定谔方程的表达式为

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \psi(\mathbf{r}, t) = H\psi(\mathbf{r}, t), \quad (3)$$

其中 $\hbar$ 是约化普朗克常数, $\psi(\mathbf{r}, t)$ 是质子的波函数.

如果氢分子体系处于小振动状态, 那么振动与转动自由度的耦合部分可以不予考虑^[30]. 对体系施加随时间变化的电场, 质子的波函数将随时间发生变化. 这时, 系统总的哈密顿量可分为时变和非时变两部分^[31]:

$$H(t) = V(t) + H_0, \quad (4)$$

其中时变部分 $V(t)$ 代表与外场进行相互作用的部分, 非时变部分 H_0 代表系统自身固有哈密顿量, 包括原子核以及电子的势能和动能^[31].

当施加的外场为时变场时, 哈密顿量中时变部分可写为 $V(t) = -\mu E(t)$ ^[31], 其中 μ 是系统中的电偶极矩, $E(t)$ 为外加电场. 外加电场的变化引起体系的哈密顿量的变化, 本文将基于密度泛函理论直接求解外电场作用下氢分子体系的能量.

本文利用太赫兹高斯脉冲电场研究对氢分子的作用, 高斯脉冲的表达式为

$$E(t) = E_0 \exp \left[-2 \ln 2 \left(\frac{t}{\sigma} \right)^2 \right], \quad (5)$$

其中 E_0 是太赫兹高斯脉冲电场的幅值, σ 是脉冲的强度半高宽值. 氢分子的氢核的间距在埃量级, 而强场太赫兹波的波包尺度远大于这个尺度, 固可认为在相互作用过程中分子处于强度变化的均匀电场中.

由密度泛函理论计算得到的势能面与电场的时域波形共同决定了时变的势能函数与哈密顿量,

将此哈密顿量代入含时薛定谔方程, 利用时域有限差分法, 可以获得氢分子体系在外加强场太赫兹波作用下的时间演化过程.

利用速度 Verlet 迭代算法求解波函数随时间的演化^[32]:

$$\psi(z, t + \Delta t) = \psi(z, t) + v(t)\Delta t + \frac{(\Delta t)^2}{2} \alpha(t), \quad (6)$$

$$v(t + \Delta t) = v(t) + \frac{\Delta t}{2} [\alpha(t) + \alpha(t + \Delta t)], \quad (7)$$

其中 $v(t)$ 和 $\alpha(t)$ 分别为波函数对时间的一阶、二阶偏导数. 选取合适的空间步长 $\Delta z = 0.005$ Å 以及空间步长 $\Delta t = 1$ as, 使得迭代求解的结果收敛.

3 计算结果及讨论

3.1 静电场下氢分子的势能面

无外加电场的情形时, 经势能面扫描得到的氢分子的势能面曲线、质子振动基态及更高振动能级下的概率密度分布如图 2 所示. 黑色曲线代表氢分子的势能面曲线, 红色曲线表示的零点振动能级为 534.2 meV, 与实验值接近, 故本文对氢分子振动问题的一维近似的方法是合理的. 不同颜色的曲线表示基态及更高振动能级的氢核概率密度分布. 随着能级的增加, 概率密度分布曲线的峰数目不断增加, 同时 z 轴方向概率的分布区间增大, 这反映了质子位置的不确定性范围增加.

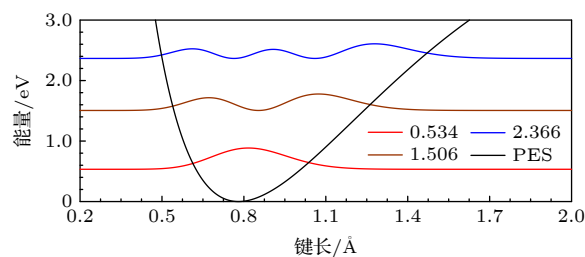


图 2 无外加电场时氢分子势能面 (黑色曲线) 及各能级概率密度分布曲线 (彩色曲线), 氢分子的前 3 个本征振动模式由 3 条彩色曲线表示, 图例的数字代表氢分子每个本征模的能量 E , 这里将势能面最低点设置为 0

Fig. 2. Without external electric field, the potential energy surface of hydrogen molecule (black curve) and the probability density distribution curve of each energy level (color curves). The first three eigen vibration modes of hydrogen molecule are represented by three color curves, the number in the legend represents the energy of each eigenmode of the hydrogen molecule, and the lowest point of potential energy surface is set to 0.

对氢分子体系施加不同场强的 z 向静电场, 并进行势能面扫描, 得到如图 3 所示的氢分子势能面. 随着外加电场的场强从 0 逐渐增大, 势阱逐渐变宽. 当外加电场的强度增大至 45 GV/m 附近时, 最小势能点的位置会逐渐发生偏转, 新的最小势能点位置出现在 2.8 Å 附近.

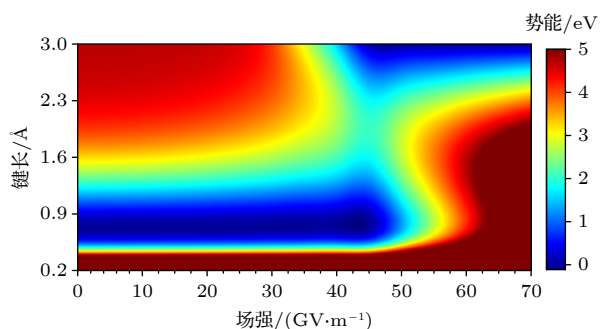


图 3 氢分子的势能面随外加电场强度与键长的变化图. 这幅图是用三次样条插值方法绘制, 颜色块代表能量, 单位是 eV. 在电场强度增加至 45 GV/m 附近时, 最小势能点发生移动, 新的最小势能点出现在 2.8 Å 附近. 为了更清楚地展示势能面, 大于 5 eV 的体系势能用深红色表示

Fig. 3. Variation of potential energy surface of hydrogen molecule with applied electric field intensity and bond length. This map is drawn by cubic spline interpolation method. The color block represents energy in eV. When the electric field intensity increases to 45 GV/m, the minimum potential energy point moves, and the new minimum energy point appears near 2.8 Å. In order to show the potential energy surface more clearly, the potential energy of the system greater than 5 eV is expressed in dark red.

3.2 强场太赫兹波对氢分子振动态的作用

为模拟施加在氢分子体系中的太赫兹场波形, 考虑表达式 (5) 的太赫兹高斯脉冲场, 计算所用的 4 个太赫兹频段的脉冲场如图 4 所示, 脉冲中心设

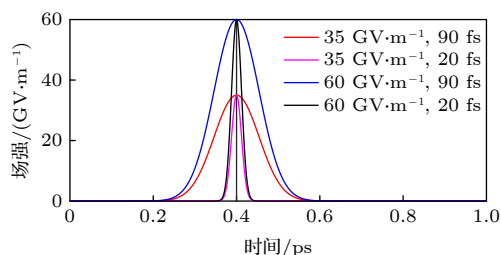


图 4 本文计算所使用的 4 个太赫兹高斯脉冲场的波形图, 幅值分别为 35 GV/m (红色、紫色线) 和 60 GV/m (蓝色、黑色线), 脉宽分别为 90 fs (红色、蓝色线) 和 20 fs (紫色、黑色线)

Fig. 4. Waveforms of four THz pulse fields are calculated, the amplitudes are 35 GV/m (red, purple lines), 60 GV/m (blue, black lines), pulse width are 90 fs (red, blue lines), 20 fs (purple, black lines).

置在 0.4 ps, 幅值有 60 及 35 GV/m 两种, 脉宽有 20 及 90 fs 两种. 幅值相同的两种脉宽的脉冲场经傅里叶变换的频谱图如图 5 所示. 功率分别集中在 0—15 THz 以及 0—3 THz 频谱范围内. 以下将利用这些太赫兹脉冲场作用氢分子体系来探索产生诱导偶极矩, 发生非共振作用从而引起振动能级改变的可能性.

考虑幅值为 35 GV/m 的太赫兹强场对氢分子振动的影响, 利用时域有限差分法, 得到随时间演化的氢分子的质子概率密度分布图 (图 6) 及各振动能级的布居数图 (图 7). 由质子的概率密度分布

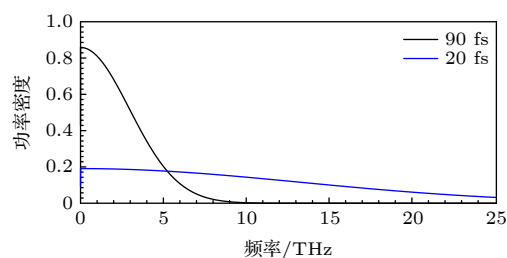


图 5 脉宽为 90 与 20 fs 的太赫兹脉冲波经傅里叶变换后的频谱图, 纵轴代表归一化的功率密度

Fig. 5. Spectrum of THz pulse waves with 90 fs and 20 fs pulse width after fast Fourier transform. The longitudinal axis represents normalized power density.

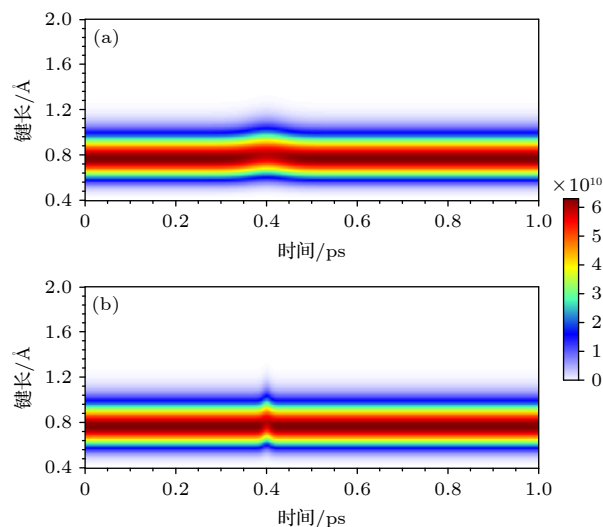


图 6 氢分子在幅值为 35 GV/m 的 z 方向高斯定向强场作用下质子概率密度分布的演化图, 施加的高斯脉冲电场的脉宽分别为 (a) 90 fs 与 (b) 20 fs, 高斯脉冲中心设置在 0.4 ps, 颜色条代表质子概率密度

Fig. 6. Evolution diagram of proton probability density distribution of hydrogen molecule under the action of Gaussian directional intense field in z direction with amplitude of 35 GV/m. The pulse widths of applied Gaussian pulse electric field are (a) 90 fs and (b) 20 fs, respectively. The Gaussian pulse center is set at 0.4 ps, and the color strip represents the proton probability density.

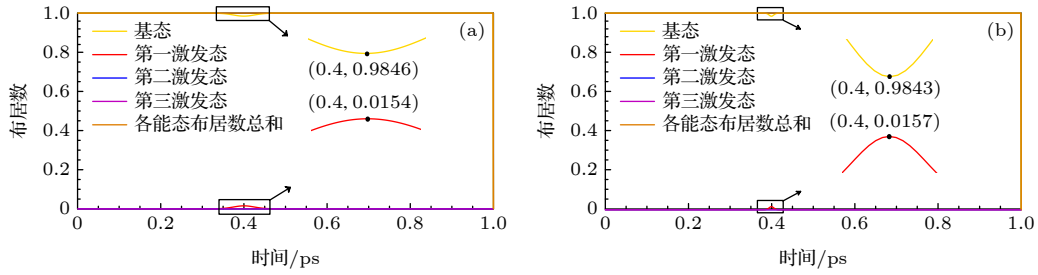


图 7 氢分子在幅值为 35 GV/m 的 z 方向高斯定向强场作用下能级布居数分布的演化图, 施加的高斯脉冲电场的脉宽分别为 (a) 90 fs 与 (b) 20 fs, 高斯脉冲中心设置在 0.4 ps, 不同颜色的曲线代表不同能级的布居数

Fig. 7. Evolution diagram of the energy level population distribution of hydrogen molecule under the action of the Gaussian directional intense field in the z direction with the amplitude of 35 GV/m. The pulse widths of the applied Gaussian pulse electric field are (a) 90 fs and (b) 20 fs, respectively. The Gaussian pulse center is set at 0.4 ps. Curves of different colors represent populations of different energy levels.

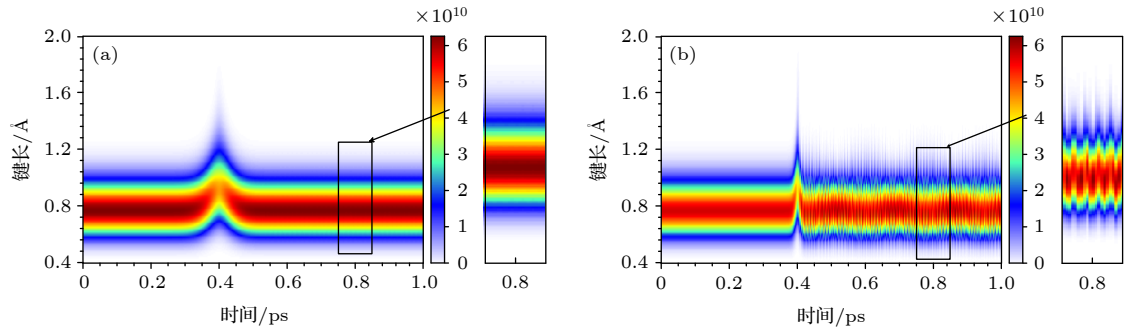


图 8 氢分子在幅值为 60 GV/m 的 z 方向高斯定向强场作用下质子概率密度分布的演化图, 施加的高斯脉冲电场的脉宽分别为 (a) 90 fs 与 (b) 20 fs, 高斯脉冲中心设置在 0.4 ps, 颜色条代表质子概率密度

Fig. 8. Evolution diagram of proton probability density distribution of hydrogen molecule under the action of Gaussian directional intense field in z direction with amplitude of 60 GV/m. The pulse widths of applied Gaussian pulse electric field are (a) 90 fs and (b) 20 fs, respectively. The Gaussian pulse center is set at 0.4 ps, and the color strip represents the proton probability density.

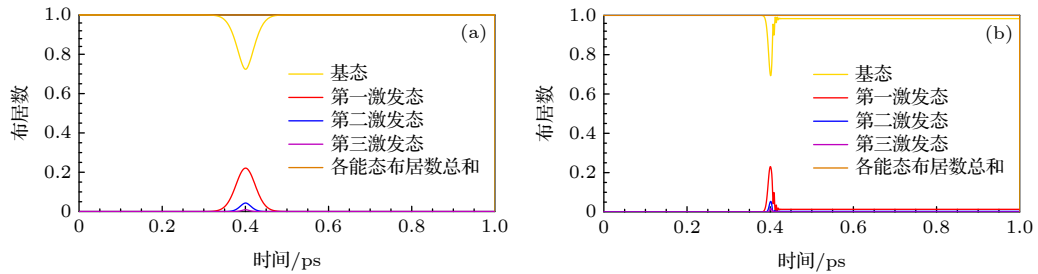


图 9 氢分子在幅值为 60 GV/m 的 z 方向高斯定向强场作用下能级布居数分布的演化图, 施加的高斯脉冲电场的脉宽分别为 (a) 90 fs 与 (b) 20 fs, 高斯脉冲中心设置在 0.4 ps, 不同颜色的曲线代表不同能级的布居数

Fig. 9. Evolution diagram of the energy level population distribution of hydrogen molecule under the action of the Gaussian directional strong field in the z direction with the amplitude of 60 GV/m. The pulse widths of the applied Gaussian pulse electric field are (a) 90 fs and (b) 20 fs, respectively. The Gaussian pulse center is set at 0.4 ps. Curves of different colors represent populations of different energy levels.

图可看出, 两者在场作用稳定时后续均无明显的振动, 振动能级布居数几乎不变, 图中各能态布居数总和表示所有能态的占比和, 其值为 1 表示薛定谔方程的 FDTD 计算结果是收敛的。

增大太赫兹场幅值至 60 GV/m, 且保持两种频率不变, 可得另外两组随时间演化的氢分子的

质子概率密度图 (图 8) 及各振动能级的布居数图 (图 9), 由质子的概率密度分布图可以看出, 脉宽为 90 fs 的太赫兹场作用稳定时, 后续无明显的振动. 而脉宽为 20 fs 时, 后续出现了较为稳定的波动, 在振动能级布居数图中, 稳定时基态的占比不再是 1, 高能级出现且各占比稳定. 而氢分子的基

态振动频率的实验值为 132 THz^[33], 此频率远在 90 及 20 fs 的太赫兹高斯脉冲频谱图覆盖范围外, 但振动能级发生更明显的改变. 说明此时在太赫兹场作用下, 体系中出现诱导偶极矩, 诱导偶极矩与太赫兹场发生了非共振作用, 使原有的振动能级改变.

4 结 论

本文基于密度泛函理论以及含时薛定谔方程的求解, 研究了强太赫兹场作用下氢分子的核振动动力学. 对比无外场以及施加静电场和强太赫兹高斯脉冲场情形, 结果显示当太赫兹波电场足够强时, 太赫兹波电场会促进氢分子体系诱导偶极矩的产生, 此偶极矩能够与太赫兹波发生作用, 改变分子振动能级的布居数, 质子概率密度出现波动. 随着外加电场的逐渐增大, 体系的势能面逐渐转变, 因此太赫兹脉冲场存在一个约 45 GV/m 的电场阈值. 当施加太赫兹场的电场幅值接近这个阈值, 且具有较窄的脉宽时, 非共振作用的现象将会明显地显现出来. 强场太赫兹波与分子的非共振作用提供了一种独特的电磁波与分子作用的途径, 对非极性分子, 强场太赫兹波能够促进分子中诱导偶极矩的产生, 从而与太赫兹波发生非共振作用, 引起振动能级的变化.

氢气分子体系是最简单的非极性双原子分子体系, 但目前来看, 其本征振动频率为 132 THz, 偏离太赫兹频段, 这也是太赫兹场与氢分子作用较微弱的原因. 可以预见, 在具有更重的原子核的分子体系, 如氙原子分子等, 强场太赫兹波将在更小的场强下, 对分子的振动产生显著作用. 本文展示的这种强场非共振作用的过程, 有望启发相关非极性分子及极性较弱的分子在太赫兹场下的动力学研究.

在后续的研究中, 会探讨太赫兹场足够大时, 体系发生电离现象的可能性及所需场的大小. 考虑氢分子体系发生强场电离现象, 则需要时在域有限差分算法中设置开放边界条件, 计算氢核的电离概率.

参考文献

- [1] Stapelfeldt H 2003 *Eur. Phys. J. D* **26** 15
- [2] Sakai H, Safvan C P, Larsen J J, Hilligsoe K M, Hald K, Stapelfeldt H 1999 *J. Chem. Phys.* **110** 10235
- [3] Wunderlich C, Figger H, Hänsch T W 1996 *Chem. Phys. Lett.* **256** 43
- [4] Ohmura H, Saito N, Morishita T 2014 *Phys. Rev. A* **89** 013405
- [5] Trump C, Rottke H, Wittmann M, Korn G, Sandner W, Lein M, Engel V 2000 *Phys. Rev. A* **62** 063402
- [6] Rottke H, Trump C, Wittmann M, et al. 2002 *Phys. Rev. Lett.* **89** 013001
- [7] Kling M F, Siedschlag C, Znakovskaya I, Verhoef A J, Zherebtsov S, Krausz F, Lezius M, Vrakking M J J 2008 *Mol. Phys.* **106** 455
- [8] Förster J, Vanne Y V, Saenz A 2014 *Phys. Rev. A* **90** 053424
- [9] Zhang X C, Shkurinov A, Zhang Y 2017 *Nat. Photonics* **11** 16
- [10] Hafez H A, Chai X, Ibrahim A, Mondal S, Férachou D, Ropagnol X, Ozaki T 2016 *J. Opt.* **18** 093004
- [11] Shaik S, Mandal D, Ramanan R 2016 *Nat. Chem.* **8** 1091
- [12] Zeng Y, Zhou C, Song L, Lu X, Li Z, Ding Y, Bai Y, Xu Y, Leng Y, Tian Y, Liu J, Li R, Xu Z 2020 *45th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (IRMMW-THz)* Buffalo, New York, USA, November 8–13 2020 p1
- [13] Kampfrath T, Tanaka K, Nelson K A 2013 *Nat. Photonics* **7** 680
- [14] Salumbides E J, Dickenson G D, Ivanov T I, Ubachs W 2011 *Phys. Rev. Lett.* **107** 043005
- [15] Dickenson G D, Niu M L, Salumbides E J, Komasa J, Eikema K S, Pachucki K, Ubachs W 2013 *Phys. Rev. Lett.* **110** 193601
- [16] Liu J J, Salumbides E J, Hollenstein U, Koelemeij J C J, Eikema K S E, Ubachs W, Merkt F 2009 *J. Chem. Phys.* **130** 174306
- [17] Saenz A 2000 *Phys. Rev. A* **61** 051402
- [18] Puchalski M, Komasa J, Pachucki K 2017 *Phys. Rev. A* **95** 052506
- [19] Śmydke J, Ajay J, Remacle F, Levine R D 2017 *Electronic and Nuclear Dynamics for a Non-Equilibrium Electronic State: The Ultrafast Pumping of N₂* // Tadjer A, Pavlov R, Maruani J, Brändas E J, Delgado-Barrio G 2017 *Quantum Systems in Physics, Chemistry, and Biology: Advances in Concepts and Applications* (Vol. 30) (Cham: Springer International Publishing AG) p195
- [20] Calvert C R, Bryan W A, Newell W R, Williams I D 2010 *Phys. Rep.* **491** 1
- [21] Neese F 2011 *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2** 73
- [22] Becerril R, Guzman F S, Rendón-Romero A, Valdez-Alvarado S 2008 *Rev. Mex. Fis. E* **54** 120
- [23] Wang K C, Yang L X, Wang S M, Guo L H, Ma J L, Tang J C, Bo W F, Wu Z, Zeng B Q, Gong Y B 2020 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **22** 9316
- [24] Neese F 2017 *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **8** 1
- [25] Stephens P J, Devlin F J, Chabalowski C F, Frisch M J 1994 *J. Phys. Chem.* **98** 11623
- [26] Weigend F, Ahlrichs R 2005 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **7** 3297
- [27] Goerigk L, Grimme S 2011 *J. Chem. Theory Comput.* **7** 291
- [28] Caldeweyher E, Bannwarth C, Grimme S 2017 *J. Chem. Phys.* **147** 034112
- [29] Caldeweyher E, Ehlert S, Hansen A, Neugebauer H, Spicher S, Bannwarth C, Grimme S 2019 *J. Chem. Phys.* **150** 154122
- [30] Cohen-Tannoudji C, Diu B, Laloë F 2019 *Quantum Mechanics, Volume 1: Basic Concepts, Tools, and Applications* (Vol. 1, 2nd Ed.) (New Jersey: John Wiley & Sons) p529
- [31] Valkunas L, Abramavicius D, Mancal T 2013 *Molecular Excitation Dynamics and Relaxation: Quantum Theory and Spectroscopy* (New Jersey: John Wiley & Sons) p280
- [32] Swope W C, Andersen H C, Berens P H, Wilson K R 1982 *J. Chem. Phys.* **76** 637
- [33] Liu C B, Deng C H 1985 *Journal of Shandong University (Natural Science Edition)* **2** 104 (in Chinese) [刘成卜, 邓从豪 1985 山东大学学报 (自然科学版) **2** 104]

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Vibrational dynamics of hydrogen molecules under intense THz waves^{*}

Ning Hui Wang Kai-Cheng Wang Shao-Meng Gong Yu-Bin[†]*(College of Electronic Science and Engineering, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China)*

(Received 11 August 2021; revised manuscript received 15 September 2021)

Abstract

The physical properties and dynamics of molecules can be studied by the interaction between electromagnetic field and molecular system. The continuous development of terahertz technology provides a terahertz source capable of generating a sub-picosecond directional intense electric field. The generated intense-field terahertz wave has the same electric field intensity as the molecular local electric field environment, and on a sub-picosecond time scale of the directional electric field there can happen many ultrafast physical and chemical reactions. At present, the interaction between terahertz waves and molecules is limited mainly to the resonance interaction, that is, the molecules transition at different vibrational levels, caused through dipole interaction. In this work, based on the density functional theory calculation and the finite difference time domain solution method of Schrödinger equation, the intense non-resonance effect of intense terahertz wave electric field on hydrogen molecules is studied. The results show that under the action of intense terahertz wave sub-picosecond directional intense electric field, hydrogen molecule will produce an induced dipole moment. This dipole interacts with the external terahertz field, resulting in the fluctuation of proton probability density distribution and the change of vibration energy level population. Based on the non-resonant interaction between non-polar diatomic molecule hydrogen and intense terahertz wave, a unique way of producing the interaction between electromagnetic waves and molecules is displayed in this work, which is a method of studying the dynamics of non-polar molecules and molecules with weak polarity in intense terahertz field.

Keywords: hydrogen molecule, terahertz wave, non-resonance, induce dipole moment**PACS:** 31.30.J-, 31.15.E-, 33.20.Tp, 78.47.dc**DOI:** 10.7498/aps.70.20211482

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 61921002, 61988102).

[†] Corresponding author. E-mail: ybgong@uestc.edu.cn



α -乳糖水溶液太赫兹吸收光谱实验研究及模拟分析

侯磊 王俊喃 王磊 施卫

Experimental study and simulation analysis of terahertz absorption spectra of α -lactose aqueous solution

Hou Lei Wang Jun-Nan Wang Lei Shi Wei

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 243202 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211716

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211716>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

α -乳糖水溶液太赫兹吸收光谱 实验研究及模拟分析*

侯磊 王俊喃 王磊 施卫†

(西安理工大学应用物理系, 西安 710048)

(2021 年 9 月 15 日收到; 2021 年 11 月 6 日收到修改稿)

水对太赫兹 (terahertz, THz) 波有强烈的吸收, 所以利用 THz 技术研究含水样品特性一直是本领域的难题. 本文在 THz 时域光谱系统中通过使用工作于高倍增模式的光电导天线和喇叭形渐变平行平板波导提高了样品所在位置处的 THz 波电场强度, 实现了在 0.1—1.6 THz 范围对 α -乳糖溶液 THz 吸收光谱的直接检测. 进而, 运用密度泛函理论对水环境下 α -乳糖单分子模型的 THz 吸收光谱进行模拟仿真研究, 模拟结果与实验测试结果符合较好. 本文对直接检测含水样品在 THz 波段的光谱特性具有重要参考价值.

关键词: 太赫兹波, 太赫兹时域光谱系统, 密度泛函理论, α -乳糖

PACS: 32.30.Bv, 31.15.E-, 33.20.Tp

DOI: 10.7498/aps.70.20211716

1 引言

太赫兹波 (terahertz wave, THz wave) 是频率在 0.1—10 THz, 处于远红外和微波之间的一段电磁辐射^[1], 具有瞬态性、相干性、宽带性、穿透性、低能性等很多优异的性能, 在分子生物学^[2,3]、医药学^[4-6]等诸多领域具有广阔的应用前景. 特别是由于 THz 波的光子能量只有毫电子伏特量级, 不会对生物组织产生有害的光电离, 与大多数有机分子的振动和转动能级相当, 表现出特有的指纹谱, 因此利用 THz 波检测有机分子具有独特的优势.

乳糖 (Lactose, $C_{12}H_{22}O_{11}$) 是 D-葡萄糖与 D-半乳糖以 β -1, 4 键结合的二糖, 它作为人类和哺乳动物乳汁中特有的碳水化合物, 是维持人和动物生命所需的主要能源物质. 乳糖有 α -乳糖和 β -乳糖两种异构体, α -乳糖容易与一分子结晶水结合, 变为 α -乳糖一水合物, 所以乳糖共有 α -乳糖一水合

物、 α -乳糖无水物和 β -乳糖 3 种构型. 目前, 国内外已经有多个关于利用太赫兹时域光谱 (terahertz time-domain spectroscopy, THz-TDS) 技术研究固态乳糖样品的报道. 2007 年, Brown 等^[7]实验测得乳糖一水合物在 0.53 THz 处出现窄带强吸收, 通过高分辨率光谱技术和洛伦兹函数拟合确定了其半峰全宽为 23 GHz. 2013 年, McIntosh 等^[8]利用 THz-TDS 系统研究了高湿度条件下的乳糖结晶, 获得了有关结晶速率及其动力学的数据. 2015 年, 黄瑞瑞等^[9]实验得到 4 种乳糖在 0.2—2.6 THz 范围内的吸收谱并模拟分析得出吸收峰主要来源于分子内或分子间的氢键振动. 同年, 鹿文亮等^[10]对乳糖和氨基苯甲酸在 0.1—1 THz 波段内进行了伪彩 THz 成像实验, 通过两种物质的 THz 图像的颜色差别来区分两种物质及其分布, 并得到乳糖在 0.53 THz 的吸收峰. 2019 年, 陈涛等^[11]利用 THz-TDS 系统得到了乳糖一水合物和 D-葡萄糖在 0.3—1.7 THz 频段的特征吸收峰并进行了理论

* 国家自然科学基金 (批准号: 62075179, 61575161)、陕西省自然科学基金重点项目 (批准号: 2019JZ04)、陕西省超快光电与太赫兹科学重点实验室 (批准号: 2018SZS06) 和西安市超快光电器件技术重点实验室 (批准号: 201805055ZD6CG39) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: swshi@mail.xaut.edu.cn

分析, 结果表明 THz 波对结构相似的单糖和二糖的结构差异十分敏感. 2020 年, Wang 等^[12] 实验测得 *L*-组氨酸在 0.77 THz 和 α -乳糖在 0.53 THz 的特征吸收峰并利用特征吸收峰实现了对两种物质的快速指认. 上述研究结果表明, THz 波在有机物的检测与识别方面有其独特的优势, 然而由于水对 THz 波的强烈吸收^[13], 检测含水样品及生物样品的 THz 吸收特性非常困难. 为了实现对含水样品的 THz 检测, 2015 年, Grognot 和 Gallot^[14] 使用 THz 时域衰减全反射 (ATR) 技术实现了对上皮细胞的无损检测, 但是 ATR 系统比较复杂. 2018 年, Shig 等^[15] 利用微流控芯片测得了 THz 波在 3 种不同浓度酒精溶液和三磷酸腺苷溶液中的透过率, 但是微流控芯片的测量灵敏度会因为所使用液体量的减少而降低. 2019 年, Keshavarz 和 Vafapour^[16] 利用超材料传感器对 H1N1, H5N2 和 H9N2 这 3 种病毒进行了测试, 得出了 3 种病毒分别在 1.668, 1.665 和 1.641 THz 处有特征吸收峰. 但是超材料一般只对特定频率表现出较高的 Q 值, 并且测试结果会受到其表面样品均匀性的影响.

本文提出了一种操作简便、准确度高的对含水样品进行直接检测的方法. 利用光电导天线的高倍增模式提高了 THz 波的辐射功率, 使用喇叭形渐变平行平板波导 (horn shaped tapered parallel plate waveguide, HSTPPW) 进一步增强 THz 电场, 从而实现对乳糖水溶液 THz 光谱信息的直接检测. 为了进一步验证实验测得的乳糖水溶液的 THz 光谱信息并分析其与分子结构之间的关系, 运用密度泛函理论 (density functional theory, DFT) 对水环境下 α -乳糖-水合物单分子模型进行了模拟仿真研究, 根据仿真结果对实验结果在 0.1—1.6 THz 范围内特征峰的振动模式进行了分析和归属.

2 高倍增 THz 光电导天线

由于水对 THz 波有强烈的吸收, 因此提高 THz 源的辐射功率是有效检测含水样品在 THz 波段的吸收特性的关键. 光电导天线是一种常用的 THz 辐射源, 通常情况下, 光电导天线工作于线性工作模式, 即 1 个光子至多产生 1 个电子空穴对, 这些电子和空穴在偏置电场的作用下加速运动, 产生 THz 辐射, 由于电子质量小, 它对 THz 辐射起

主要作用. GaAs 光电导天线在满足一定的电场阈值和光能阈值的条件下可以工作在高倍增模式, 此时 GaAs 材料吸收光子后, 产生的电子在强偏置电场作用下加速运动, 通过级联碰撞过程使载流子的数目发生雪崩倍增, 此时 1 个光子可等效产生 10^3 — 10^5 个电子空穴对, 因此辐射 THz 波的功率可大幅提高. 但是, 由于高倍增模式下电流存在锁定效应, 在此阶段天线不会辐射 THz 波, 并且由于电流的热效应还会对天线的耐压和寿命带来不利影响, 因此需要在光激发电荷畴形成后破坏其维持条件导致其迅速猝灭, 天线关断, 获得具有载流子倍增效应但是不具有锁定效应的电流脉冲, 从而使光电导天线辐射出高功率 THz 波. 实验中, 使用的光电导天线间隙为 0.927 mm, 当偏置电压为 3100 V 时, 光电导天线工作于线性模式和高倍增模式的临界状态; 偏置电压为 3200 V 时, 光电导天线出现明显的高倍增现象. 图 1 是偏置电压为 3100 和 3200 V 时, 天线在线性模式和高倍增模式下辐射 THz 波的时域波形. 此时, 两种工作模式的偏置电压仅差 100 V, 高倍增模式下天线辐射 THz 波的电场强度的峰峰值比线性模式提高了 4.4 倍, 对应的 THz 波功率提高了 19.36 倍.

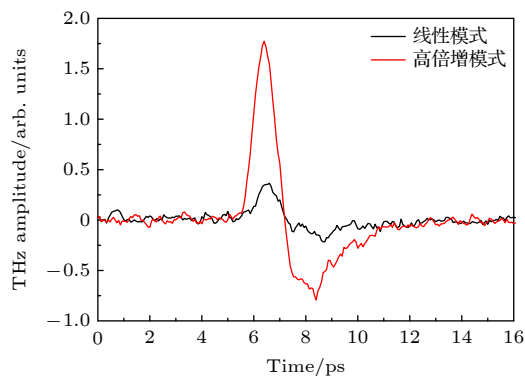


图 1 GaAs 光电导天线在线性模式和高倍增模式辐射 THz 波的时域波形

Fig. 1. THz time domain waveforms radiated by GaAs photoconductive antenna in linear mode and high multiplication mode.

3 实验

3.1 实验装置

含水样品测试系统是一种带有 HSTPPW 的 THz-TDS 系统, 光路示意图如图 2(a) 所示. 采用飞秒激光器 (MaiTai XF-1, Spectra-Physics) 作为

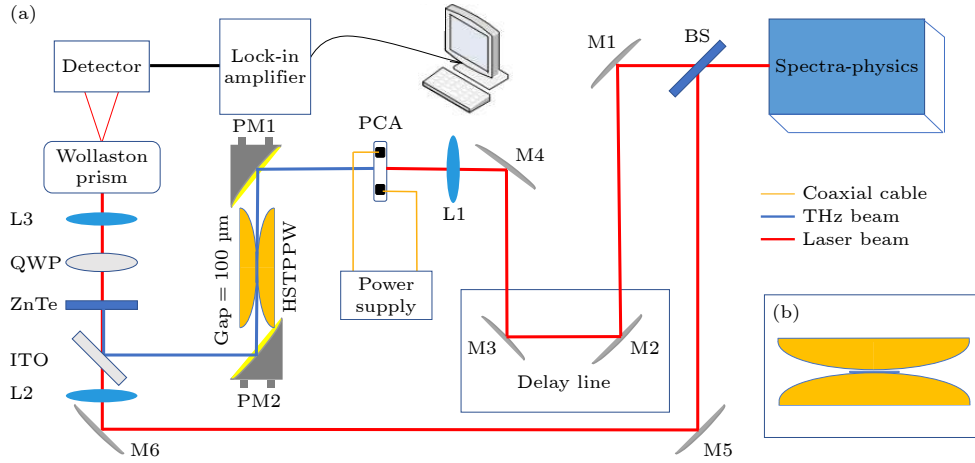


图 2 (a) 带有喇叭形渐变平行平板波导的 THz-TDS 系统; (b) 喇叭形渐变平行平板波导结构示意图

Fig. 2. (a) Schematic of homemade THz-TDS system with a horn shaped tapered parallel plate waveguide; (b) structural diagram of horn shaped tapered parallel plate wave.

光源, 激光波长为 800 nm, 重复频率为 1 kHz, 平均功率为 5 W, 脉宽为 100 fs. 飞秒激光束经过一个 70/30 分束器 (BS) 后分为两束, 较强的作为泵浦光, 较弱的作为探测光. 泵浦光束经过由多层介质膜反射镜 M2, M3, M4 组成的延迟系统后被焦距为 100 mm 的透镜 (L1) 聚焦在光电导天线上. 天线中产生光生载流子, 在两端所加载的偏置电场作用下加速运动辐射 THz 波. 产生的 THz 波通过焦距为 4 in (1 in = 2.54 cm) 的离轴抛物面镜 (PM1) 准直后耦合到 HSTPPW 中, HSTPPW 的间隙为 100 μm , 待测样品放置于 HSTPPW 的中心, 如图 2(b) 所示. THz 波在波导内传输过程中, 样品厚度很薄, 较强的 THz 电场可穿透样品, 因此从 HSTPPW 出射的 THz 波携带了样品信息. THz 波被另一个焦距为 4 in 的离轴抛物面镜 (PM2) 收集汇聚, 经过氧化铟锡 (ITO) 玻璃反射聚焦到 ZnTe 晶体上, 引起 ZnTe 的偏振态改变. 探测光经反射镜 M5 和 M6 反射后由透镜 (L2) 聚焦在 ZnTe 晶体上, 透射光携带了 THz 波的信息. 探测光束经过 1/4 波片 (QWP)、透镜 (L3) 和渥拉斯顿棱镜 (Wollaston prism) 后分成偏振方向相互垂直的两束光, 汇聚于平衡探测器的两个探头上, 经过差分运算后的信号输入锁相放大器. 该系统最大的特点是, 使用了高倍增工作模式的光电导天线和 HSTPPW 增强了样品所在位置处 THz 波的电场强度.

3.2 实验及结果分析

实验中所使用的 α -乳糖一水合物样品购自中国天津市红岩化学试剂厂, 将 α -乳糖一水合物溶

解在去离子水中制备浓度为 $5 \times 10^{-4}\%$ 的乳糖稀溶液. 由于水在 THz 波段也有吸收峰, 因此为了减少水的吸收峰对乳糖吸收峰的影响, 用去离子水作为参考. 用移液枪将 20 μL 去离子水滴入 HSTPPW 下半片的中心位置, 放上上半片, 中间形成 100 μm 厚的水膜, 利用 THz-TDS 系统检测 THz 波经过水后的时域波形, 经傅里叶变换得到频谱, 作为参考. 把水擦干, 用移液枪取 20 μL α -乳糖水溶液滴到 HSTPPW 的中心位置, 用同样的方法形成 100 μm 厚的溶液膜, 测试乳糖水溶液的 THz 时域波形和频谱. 将乳糖水溶液的 THz 谱除以去离子水的 THz 谱获得乳糖水溶液在 THz 波段的特征波形.

室温情况下, 频率为 1 THz 的 THz 波经过厚度为 d 的水膜后, 出射光子数 N_{out} 和入射光子数 N_{in} 的关系为

$$N_{\text{out}} = e^{-\alpha d} N_{\text{in}}, \quad (1)$$

其中水的吸收系数 $\alpha = 220 \text{ cm}^{-1}$ [17]. 当 $d = 100 \mu\text{m}$ 时, 由 (1) 式计算可得每有 9 个太赫兹光子入射, 有 1 个太赫兹光子出射. 文中增强了 THz 电场强度, 增加了入射含水样品的 THz 光子数目, 从而实现利用 THz 波对含水样品的直接探测.

图 3 是通过实验测试获得的 α -乳糖水溶液在 0.1—1.6 THz 范围内的吸收光谱曲线. 可以看出, 在 0.50, 1.17, 1.38 THz 处存在 3 个吸收峰, 与参考文献 [8] 中报道的 0.53, 1.20 和 1.38 THz; 参考文献 [11] 中报道的 0.53, 1.19 和 1.38 THz; 参考文献 [18] 中报道的 0.53, 1.20 和 1.38 THz 吸收峰相符合. 但是, 由于本文测试的是乳糖水溶液, 而文

献 [8, 11, 17] 测试的是固态乳糖, 因此上述数据不可能完全一致. 一方面是由于所使用测试仪器的频谱分辨率导致的, 另一方面是在水环境下受到水中氢键的影响乳糖的分子结构与固态时不同.

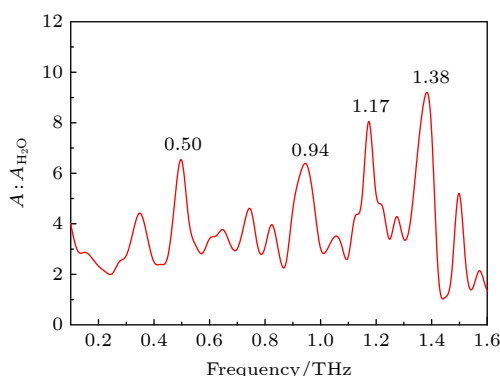


图 3 α -乳糖水溶液的 THz 吸收光谱

Fig. 3. THz absorption spectrum for α -lactose aqueous solutions, which was measured by the homemade THz-TDS system with parallel planar waveguide.

虽然本文使用水的信号作为参考信号, 但是纯水与 α -乳糖水溶液中水分子的特性也不完全相同, 采用水的信号作为参考信号可以明显减弱 α -乳糖水溶液中大多数水峰的影响, 从而使 α -乳糖的吸收峰凸显出来, 但不能完全消除水峰的影响, 因此还会在图中看到水的吸收峰, 如 0.35, 0.64, 1.04 和 1.49 THz. 图 3 中其他的峰可能是由于 α -乳糖在水溶液中产生端基异构体 β -乳糖的吸收峰, 以及溶液中水和乳糖形成新的化学键形成的吸收峰.

4 数值模拟及结果分析

4.1 分子模型与计算方法

为了进一步分析实验结果, 了解乳糖水溶液在 THz 波段吸收峰的产生机理, 利用 Gaussian16 软件对 α -乳糖一水合物单分子模型在水环境下的特性进行了仿真模拟. 单个 α -乳糖一水合物分子结构模型从剑桥数据库系统 [19] (Cambridge structural database system, CCDC) 中提取, 如图 4 所示. 计算时选用包含梯度修正的泛函 B3LYP [20,21], 基组选用 6-31G(d), 同时为了减小在计算单个分子时 DFT 不能很好地模拟范德瓦耳斯力而引起的误差 [22], 引入 Grimme [23] 提出的色散校正项 (B3LYP-D3BJ). 考虑到实验中样品处于水溶剂的情况, 模拟研究中使用隐式溶剂模型, 这种溶剂模

型不具体描述溶质附近的溶剂分子的具体结构和分布, 而是把溶剂环境简单地当成可极化的连续介质来考虑, 使用隐式溶剂模型可以在计算中表现出溶剂的平均效应. 采用隐式溶剂模型中的 SMD 溶剂模型, 以水为溶剂. 计算结果没有出现虚频, 说明对 α -乳糖一水合物分子几何优化至分子势能面极小点.

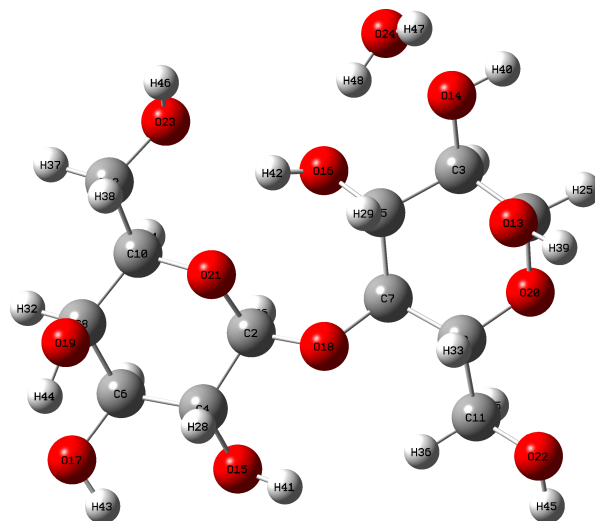


图 4 α -乳糖一水合物分子结构

Fig. 4. Molecular of α -lactose monohydrate.

4.2 振动分析

结合计算结果的输出文件和 GaussView6.0 可以得到 α -乳糖一水合物水溶液在不同频率下的振动模式. 图 5 给出了 α -乳糖一水合物在 0.55, 0.98, 1.16, 1.43 THz 峰值所对应的振动模式, 图中蓝色箭头表示原子振动方向.

分子在 THz 频段的振动主要是源于多个原子参与的变形振动、扭转振动和弯曲振动 [24]. 为了定性解释模拟结果, 通过 GaussView6.0 和输出文件对 α -乳糖一水合物的振动模式进行简正振动 (potential energy distributions, PED) 分析, 得到不同频率下主要基团和原子振动模式对简正振动的贡献百分比, 结果见表 1. α -乳糖一水合物在 0.58 THz 处的吸收峰主要是 C2-O18-C7 带动 C1-C3-C5-C7-C9-O20 和 C2-C4-C6-C8-C10-O21 两个六圆环做反对称扭转振动, 同时带动 C3-C5-C7-C9 与之连接的羟基和氢原子做面内摇摆振动; 1.01 THz 处是以 C2-O18-C7 带动 C1-C3-C5-C7-C9-O20 和 C2-C4-C6-C8-C10-O21 两个六圆环做剪式振动, 同时带动水分子做面内弯曲振动;

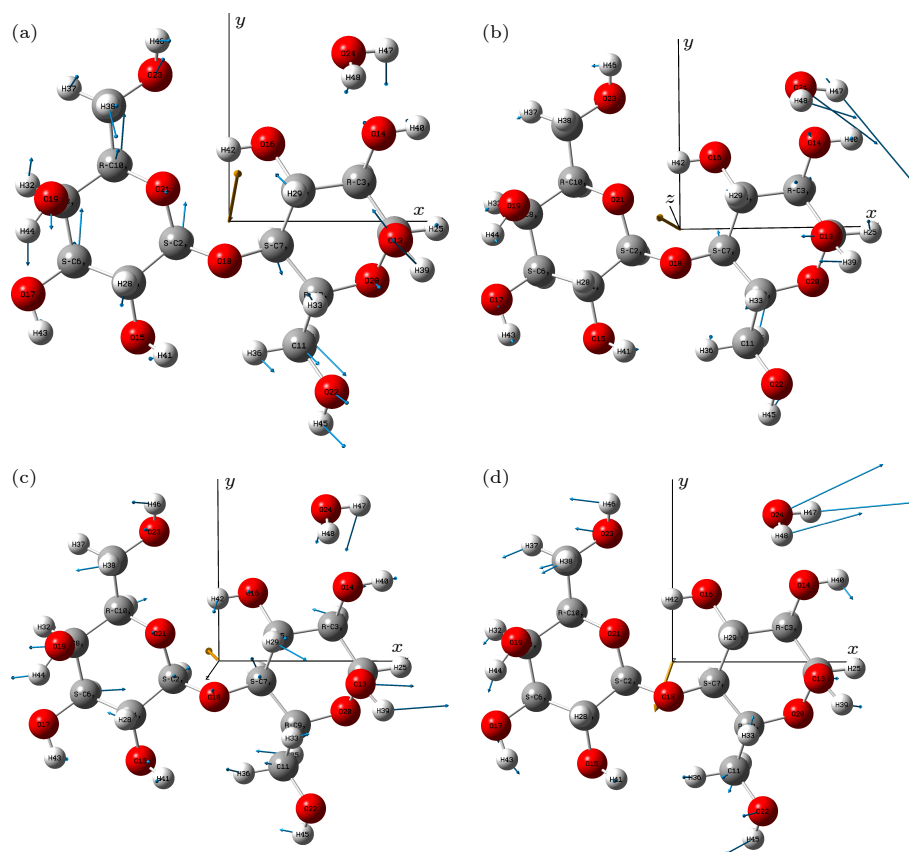


图 5 乳糖的振动模式 (a) 0.58 THz; (b) 1.01 THz (c) 1.19 THz; (d) 1.47 THz

Fig. 5. Vibrational modes of α -lactose monohydrate at different frequencies: (a) 0.58 THz; (b) 1.01 THz; (c) 1.19 THz; (d) 1.47 THz.

1.19 THz 处是以 C2-O18-C7 带动 C1-C3-C5-C7-C9-O20 和 C2-C4-C6-C8-C10-O21 两个六圆环做对称扭绞振动, C1-C3-C5-C9 与之连接的羟基和氢原子做扭绞振动同时带动水分子做面内弯曲振动; 1.47 THz 处 C2-O18-C7 带动 C1-C3-C5-C7-C9-O20 和 C2-C4-C6-C8-C10-O21 两个六圆环做弯曲振动, 同时 C13 上的羟基带动水分子做弯曲振动.

表 1 乳糖-水合物振动频率的 PED 分析
Table 1. Assignments of vibration frequencies for lactose monohydrate by PED.

物质	频率 /THz	振动模式
α -乳糖-水合物	0.58	C2-O18-C7&C3-C5-C7-C9 (35.5%)
	1.01	C2-O18-C7&C1-C3-C5-C7 (34.5%)
	1.19	C2-O18-C7&C1-C3-C5-C7 (44.6%)
	1.47	C2-O18-C7&C1-C3-C5-C7 (35.7%)

4.3 结果分析

α -乳糖-水合物水溶液的模拟结果如图 6 所示. 在 0.1—1.6 THz 范围内有 0.58, 1.01, 1.19 和

1.47 THz 四个特征峰, 分别与实验结果中的 0.50, 0.94, 1.17 和 1.38 THz 四个特征峰相对应. 根据 3.2 节的分析可知, 1.01 THz 处的特征峰与溶液中的水分子有关, 因此在之前的文献报道中, 乳糖固体的 THz 吸收光谱中此处没有吸收峰.

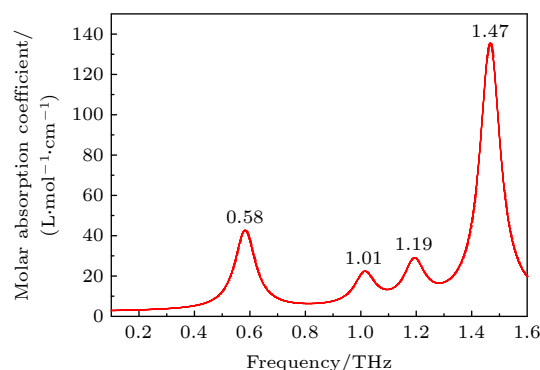
图 6 α -乳糖-水合物水溶液计算光谱图

Fig. 6. Theoretical spectrum for α -lactose monohydrate.

仿真结果和实验结果符合较好, 说明实验所测结果是乳糖溶液的吸收峰, 也说明了所建仿真模型是合理的. 但是, 实验结果和仿真结果还出现了一

些偏差, 原因如下: 第一, 与实际实验中的多分子体系不同, 仿真中采用的是 α -乳糖—水合物的单分子模型, 计算中没有考虑分子间的相互作用; 第二, 仿真模拟中使用的隐式溶剂模型也会引起误差, 该模型无法表现出溶剂和溶质之间氢键等近程强相互作用, 而且隐式溶剂模型还会改变体系的势能面, 从而影响到体系的几何优化和振动频率的计算.

5 结 论

针对利用 THz 技术检测含水样品的难题, 本文利用非线性模式的光电导天线产生高功率 THz 波, 并利用 HSTPPW 进一步增强 THz 电场的场强, 从而检测得到了 α -乳糖的水溶液在 0.1—1.6 THz 范围内的特征吸收峰, 分别为 0.50, 0.94, 1.17 和 1.38 THz. 运用密度泛函理论对水环境下的 α -乳糖—水合物进行仿真模拟, 并得到了与实验结果符合度较高的仿真结果. 通过 GaussView6.0 和计算输出文件对 0.58, 1.01, 1.19 和 1.47 THz 太赫兹吸收峰的振动模式进行了归属和分析, 较好地解释了该有机物太赫兹光谱的形成机理. 本文为研究含水物质在 THz 波段的特性提供了实验手段和分析方法.

参考文献

- [1] Ferguson B, Zhang X C 2002 *Nat. Mater.* **1** 26
- [2] Menikh A, Michkan P S, Liu H B, MacColl R, Zhang X C 2016 *Biosens. Bioelectron.* **20** 658
- [3] Penkov N V, Yashin V A, Belosludtsev K N 2021 *Appl. Spectrosc.* **75** 189
- [4] Cherkasova O, Nazarov M, Shkurinov A 2016 *Opt. Quantum Electron.* **48** 217
- [5] Pickwell E, Wallace V P 2006 *J. Phys. D: Appl. Phys.* **39** R301
- [6] Strachan C J, Rades T, Newnham D A, Gordon K C, Pepper M, Taday P F 2004 *Chem. Phys. Lett.* **390** 20
- [7] Brown E R, Bjarnason J E, Fedor A M, Kortner T M 2007 *Appl. Phys. Lett.* **90** 061908
- [8] McIntosh A I, Yang B, Goldup S M, Watkinson M, Donnan R S 2013 *Chem. Phys. Lett.* **558** 104
- [9] Huang R R, Zhao G Z, Liu Y, Kou K, Gu C 2015 *Acta Opt. Sin.* **35** s230001 (in Chinese) [黄瑞瑞, 赵国忠, 刘影, 寇宽, 顾畅 2015 光学学报 **35** s230001]
- [10] Lu W L, Lou S Q, Wang X, Shen Y, Sheng X Z 2015 *Acta Phys. Sin.* **64** 114206 (in Chinese) [鹿文亮, 姜淑琴, 王鑫, 申艳, 盛新志 2015 物理学报 **64** 114206]
- [11] Chen T, Cai Z H, Hu F R, Yin X H, Xu C P 2019 *Spectrosc. Spect. Anal.* **39** 686 (in Chinese) [陈涛, 蔡治华, 胡放荣, 殷贤华, 许川佩 2019 光谱学与光谱分析 **39** 686]
- [12] Wang Y M, Zhao Z S, Qin J Y, Liu H, Liu A F, Xu M M 2020 *Talanta* **208** 120469
- [13] Yang Y H, Shutler A, Grischkowsky D 2011 *Opt. Express* **19** 8830
- [14] Grognot M, Gallot G 2015 *Appl. Phys. Lett.* **107** 103702
- [15] Shih K L, Pitchappa P, Jin L, Chen C H, Singh R, Lee C 2018 *Appl. Phys. Lett.* **113** 071105
- [16] Keshavarz A, Vafapour Z 2019 *IEEE Sens. J.* **19** 5161
- [17] Kindt J T, Schmittenmaier C A 1996 *J. Phys. Chem.* **100** 10373
- [18] Yamauchi S, Hatakeyama S, Imai Y, Tonouchi M 2014 *Opt. Eng.* **53** 031203
- [19] The Cambridge Crystallographic Data Centre <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/> [2021-11-8]
- [20] Vallet V, Macak P, Wahlgren U, Grenthe I 2006 *Theor. Chem. Acc.* **115** 145
- [21] Zheng Y Y, Ren G M, Chen R, Wang X M, Chen X H, Wang L, Yuan L, Huang X F 2014 *Acta Phys. Sin.* **63** 213101 (in Chinese) [郑圆圆, 任桂明, 陈锐, 王兴明, 湛晓洪, 王玲, 袁丽, 黄晓凤 2014 物理学报 **63** 213101]
- [22] Takahashi M 2014 *Crystals* **4** 74
- [23] Grimme S 2004 *Comput. Chem.* **25** 1463
- [24] Yu B, Zeng F, Yang Y, Xing Q, Chechin A, Xin X, Zeylikovich I, Alfano R R 2004 *Biophys. J.* **86** 1649

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Experimental study and simulation analysis of terahertz absorption spectra of α -lactose aqueous solution^{*}

Hou Lei Wang Jun-Nan Wang Lei Shi Wei[†]

(*Department of Applied Physics, Xi'an University of Technology, Xi'an 710048, China*)

(Received 15 September 2021; revised manuscript received 6 November 2021)

Abstract

Water has the strong absorption of terahertz (THz) wave, so it always a difficult problem to study the characteristics of aqueous samples by THz technology. In this paper, THz waves with high field strength are obtained at the position of sample by using photoconductive antenna working in high-gain mode and horn shaped graded parallel plate waveguide in THz time-domain spectrum system, and the THz spectrum of α -lactose solution in a range of 0.1—1.5 THz is directly detected. Furthermore, the absorption spectrum of α -lactose single molecule model in water environment is simulated by the density functional theory, and the simulation results are in good agreement with the experimental results. This work has important reference value for directly detecting the spectral characteristics of water samples in THz band.

Keywords: terahertz waves, terahertz time-domain spectroscopy system, density functional theory, α -lactose

PACS: 32.30.Bv, 31.15.E-, 33.20.Tp

DOI: [10.7498/aps.70.20211716](https://doi.org/10.7498/aps.70.20211716)

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 62075179, 61575161), the Natural Science Foundation of Shaanxi Province, China (Grant No. 2019JZ04), the Shaanxi Key Laboratory of Ultrafast Photoelectronic Technology and Terahertz Science, China (Grant No. 2018SSZS06), and the Xi'an Key Laboratory of Ultrafast Photoelectronic Device Technology, China (Grant No. 201805055ZD6CG39).

[†] Corresponding author. E-mail: swshi@mail.xaut.edu.cn



太赫兹波对钾离子通道蛋白二级结构影响的分子动力学模拟

孙远昆 郭良浩 王凯程 王少萌 宫玉彬

Molecular dynamics simulation of effect of terahertz waves on the secondary structure of potassium channel proteins

Sun Yuan-Kun Guo Liang-Hao Wang Kai-Cheng Wang Shao-Meng Gong Yu-Bin

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 248701 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211725

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211725>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

太赫兹波对钾离子通道蛋白二级结构影响的分子动力学模拟*

孙远昆 郭良浩 王凯程 王少萌 官玉彬†

(电子科技大学电子科学与工程学院(示范性微电子学院), 微波电真空器件国家级重点实验室, 成都 610054)

(2021 年 9 月 16 日收到; 2021 年 10 月 12 日收到修改稿)

钾离子通道在神经细胞动作电位复极过程中起着重要作用. 钾离子通道蛋白种类繁多, 钾离子通道允许钾离子特异性穿过细胞膜, 从而维持神经细胞静息电位. 离子通道蛋白的二级结构决定其功能特性, 皮秒尺度内二级结构的波动会对离子通道蛋白的功能, 即离子通过速率有很大的影响. 本文使用分子动力学模拟方法, 模拟施加不同幅值的 53.7 THz 的太赫兹波对真实 KcsA 钾通道蛋白二级结构和钾离子通过速率的影响. 研究发现, 在 53.7 THz 的太赫兹波的作用下, KcsA 钾通道蛋白中 α 螺旋数量减少, β 折叠以及卷曲数量增加. 此外, 53.7 THz 的太赫兹波能够加速钾离子通过 KcsA 钾通道. 本文从蛋白质的二级结构分析太赫兹波对钾离子通道蛋白的影响, 为太赫兹波和生物功能分子相互作用之间提供了新的观察角度.

关键词: 钾通道, 蛋白二级结构, 钾离子速率, 共振吸收**PACS:** 87.10.Tf, 87.14.ep, 87.15.bd, 87.50.U-**DOI:** 10.7498/aps.70.20211725

1 引言

钾离子通道广泛分布于神经、血管、血液等的细胞中, 在调节细胞, 尤其是神经细胞的膜电位和兴奋性中起重要作用^[1-4]. 电压门控 K^+ 通道是典型的电压门控通道, 是最大的钾通道基因家族, 是神经元兴奋性的关键调节因子^[5-7]. 人体中的电压门控钾离子通道包括 40 个不同的基因编码, 分为 12 个亚科, 从 Kv1 到 Kv12. 哺乳动物电压门控钾通道是由围绕离子传导孔的 4 个相同 α 亚基组成的四聚体结构, 其中每个亚基有 6 个 α 螺旋跨膜结构域 (S1—S6), 选择性过滤器由 S5 和 S6 之间的回路形成, 其中 S1—S4 序列对于通道电压感应和门控至关重要^[5].

太赫兹波对研究生物系统的重要性在于其频率对应于脱氧核糖核酸 (DNA)、核糖核酸 (RNA)

和蛋白质等生物功能分子的构象振荡范围, 以及其量子能量与氢键和范德瓦耳斯力等分子间相互作用的能量重合, 作用于生物分子上的太赫兹波和生物分子内部可能发生非线性共振, 导致其构象和功能发生剧烈变化, 从而对生物系统产生非热效应^[8-13]. 因此, 太赫兹波有望具有广泛的潜在生物医学和安全相关应用. 已有研究表明, 太赫兹波和细胞内移动离子的相互作用主要是电作用^[14]. 太赫兹波能够影响膜蛋白的功能从而对生理过程进行调制. 研究发现, 太赫兹波通过和离子通道蛋白某些基团形成共振, 影响离子通过速率, 进而影响生物体的记忆以及感知等功能^[15-18]. 太赫兹波还可通过引起碱性磷酸酶的结构发生变化从而影响其活性^[19]. 太赫兹波会引发各种细胞反应, 例如改变基因表达模式、改变基因组的结构和完整性以及影响细胞骨架的组装过程^[20-22]. 近年来, 有研究报道了太赫兹波对细胞内遗传物质的影响. 太赫兹波能够通过和弱氢键相连的嘌呤振动之间形成共振,

* 国家自然科学基金 (批准号: 61921002) 和国家自然科学基金委国家基础科学中心 (批准号: 61988102) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: ybgong@uestc.edu.cn

破坏碱基对之间的氢键,从而大大加速 DNA 的解螺旋速度^[23]. 太赫兹波还可通过影响细胞内 Zn^{2+} 离子的局部浓度变化来影响基因表达^[24]. 上述研究表明,具有特定频率的太赫兹波会对生物功能分子产生影响,分布在细胞膜上的离子通道蛋白是太赫兹波的潜在分子靶标. 此外,在模拟太赫兹波对生物功能分子的调制过程中,大多使用仅包含主要基团的近似结构,且对太赫兹波作用过程中离子通道蛋白二级结构的变化知之甚少. 本文采用分子动力学方法,模拟太赫兹波对真实钾离子通道的作用,并分析在此过程中钾离子通道蛋白二级结构的变化,从而为太赫兹波和钾离子通道蛋白作用的动力学关系提供新的视角.

本文分析了太赫兹波对钾离子通道蛋白二级结构的影响,计算不同幅值太赫兹波作用下钾离子通道蛋白氢键网络的变化,以研究太赫兹波对蛋白质内部氢键的影响. 此外,计算了不同幅值太赫兹波作用下钾离子通道蛋白各种二级结构的数目,统计分析太赫兹波对各种二级结构的变化趋势的影响,结果表明,太赫兹波对蛋白质二级结构的影响主要体现在 α 螺旋、 β 折叠和卷曲这 3 种二级结构. 最后,计算了不同幅值太赫兹波作用下,钾离子通过钾离子通道的速率.

2 钾离子通道蛋白四聚体结构模型与分子动力学计算方法

2.1 钾离子通道蛋白四聚体结构

从蛋白质结构数据库 (RCSB PDB) 中获得钾离子通道蛋白 KcsA 的单体结构,并使用 VMD 将其转化成四聚体结构. 在计算前,用 CHARMMGUI 网站补全原始结构中缺失的残基,并用 VMD 检查补齐后的四聚体结构. 如图 1(a) 所示, KcsA 通道

结构包含 1 个胞内门,将细胞质和充满水的空腔分开,这个门是由 4 个 TM2 螺旋的羰基末端聚集在一起形成束交叉从而收缩通往孔道区的通道. 图 1(b) 是从正前方观察到的 KcsA 通道结构,图中黄颜色为 β 折叠,紫色为 α 螺旋, β 折叠和 α 螺旋之间通过卷曲连接.

2.2 分子动力学模拟体系的构建

如图 1(c) 所示,将钾离子通道蛋白的四聚体结构正确嵌入二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC) 膜中,并用 SPC 水填充整个盒子^[25]. 为了模拟真实的生理环境,在模拟体系中加入 0.15 mmol 的 KCl,对应于模拟体系中含有 315 个 K^+ 和 331 个 Cl^- . 为了充分限制蛋白质和磷脂的位置,在模拟之前,先进行 400 ps 的预平衡. 之前的研究表明,钾离子通道中负责钾离子特异性传输的基团是羰基,羰基自发的振动频率为 53.7 THz^[16]. 因此,在模拟盒子中应用 53.7 THz 的太赫兹波从上表面垂直入射,模拟的时间步长为 2 fs.

从图 1(a) 和图 1(b) 可以看到, KcsA 过滤器有向内朝向孔中心的骨架羰基氧,以协调通过的钾离子,从而取代它们的溶剂化水. 已有研究表明,钾离子通道的孔区域通过氢键网络固定在恰当的位置^[26].

蛋白质内或蛋白质与溶剂分子之间的氢键网络的动态波动通过平均氢键对的相关函数 $[C_{hb}(\tau)]$ 来表征^[27]:

$$C_{hb}(\tau) = \frac{\langle hb_i(\tau) \cdot hb_i(0) \rangle}{\langle hb_i(0)^2 \rangle},$$

式中 t 时刻特定氢键 i 的存在函数是 0 或 1 ($hb(\tau) = [0, 1]$). 在分析中,氢键是使用几何标准定义的,即质心距离小于 3.5 Å, $\text{O} \cdots \text{H}$ 的距离小于 2.6 Å, HO

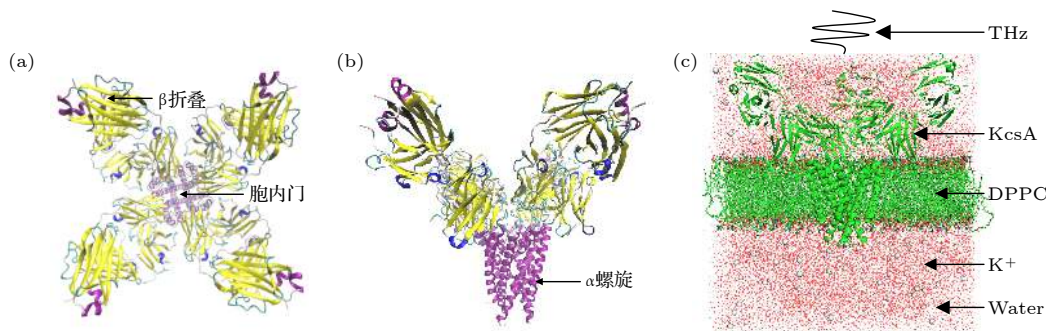


图 1 (a) KcsA 四聚体结构 (从上往下); (b) KcsA 四聚体结构 (从前往后); (c) 钾离子通道模型

Fig. 1. (a) KcsA tetramer structure (from top to bottom); (b) KcsA tetramer structure (from front to back); (c) potassium channel model.

和 O 之间的角度小于 30° . 蛋白质系统中其他弱相互作用 (范德瓦耳斯力、静电等) 被识别为近似截止距离内的接触.

二级结构, 如 α 螺旋和 β 折叠, 是以骨架氢键、骨架原子、 $C\alpha$ 原子等连接^[26]. 氢键和任何分子相互作用一样, 在短距离内很强并在无穷远处不断减小为零. 为了计算方便, 氢键被视为阶跃函数. 氢键的判定标准有能量准则、电子结构准则、几何准则等, 其中能量准则和电子结构准则的计算量大, 不易实现^[27]. 在本文的计算中, 使用几何标准对氢键进行定义, 氢键是由氢原子-施体-受体所成角度的截断值与施体-受体之间距离的截断值共同决定的. OH 和 NH 被作为氢键施体, O 总是作为氢键受体, N 默认为受体, 以便对 KcsA 四聚体中的氢键网络和各种二级结构进行区分.

3 不同强度太赫兹波对体系氢键网络的影响

钾离子通道蛋白质在脂质膜的复杂环境中起作用, 蛋白质原子不仅彼此相互作用并与水相互作用, 还和周围脂质分子的原子相互作用. 氢键可在蛋白质中氨基酸的残基内起作用, 是蛋白质三维结构稳定性和灵活性的驱动力之一, 对于膜蛋白的组装、结构和功能至关重要^[28]. 天然膜环境中的膜蛋白不像在晶体结构中所观察到的是静态的, 相反, 它们是动态的. 理论和实验的研究结果都表明, 蛋白质二级结构中发生的皮秒时间尺度的波动对蛋白质的功能有很大影响^[29–31]. 分子动力学模拟允许我们通过重建溶剂化膜蛋白的生理脂质膜环境扩展实验的观察范围, 从而研究原子细节的动力学^[32]. 计算了不同幅值的太赫兹波辐射下钾离子通道蛋白氢键网络中氢键的数量, 结果如图 2 所示. 可以看出: 随着时间的增加, 氢键数量开始缓慢增加, 经过 800 ps 后, 氢键数量趋于稳定. 随着太赫兹波幅值从 0 增加到 0.5 V/nm, 稳定后的氢键网络中的氢键数量在减少, 且随着幅值的增大, 减少趋势越来越明显, 下文也可以得出氢键数量的改变主要是由钾通道蛋白质中二级结构的数目变化引起的, 氢键的数量对蛋白质的稳定性具有重要作用, 氢键数量减少说明此时蛋白质的稳定性变弱, 钾离子通道蛋白的构象容易发生改变, 进而影响通道中钾离子通过速率.

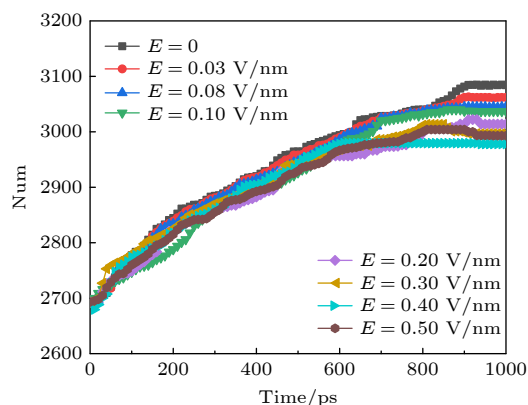


图 2 太赫兹波强度不同时钾离子通道蛋白中氢键的变化
Fig. 2. Changes of hydrogen bonds in potassium channel proteins at different terahertz intensities.

4 不同强度太赫兹波对钾离子通道蛋白二级结构的影响

二级结构允许简单描述蛋白质的复杂三维结构. 分子动力学软件 Gromacs 采用 DSSP 程序将通过 X 射线晶体学或核磁共振确定的原子坐标转换为供体和受体之间的主链氢键, 然后将重复键合模式转换为螺旋、片 and 匝等类别, 进一步可细分为 α 螺旋、卷曲、 β 折叠、 β 桥、弯曲、转角、回折等二级结构. 本文计算了在不同幅值太赫兹波作用下钾离子通道蛋白二级结构 (总数 = α 螺旋 + β 折叠 + β 桥 + 转角) 的变化趋势. 如图 3 所示, 在经过近 700 ps 的稳定后, 钾离子通道蛋白的二级结构数目也趋于稳定, 从图 3 可以看出, 当外加太赫兹波时, 钾离子通道蛋白二级结构数目比不加太赫兹电磁

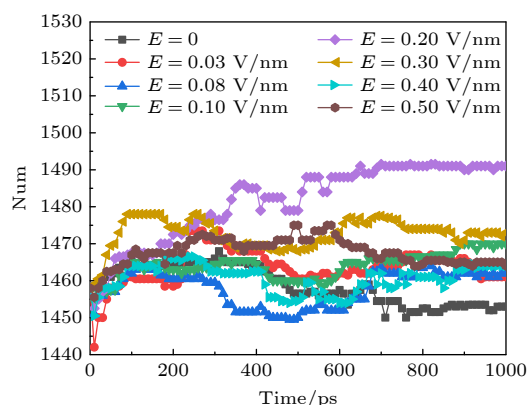


图 3 太赫兹波强度不同时钾离子通道蛋白中二级结构数目的变化
Fig. 3. Changes in the number of secondary structures in potassium channel proteins under different terahertz intensities.

波时多, 外加太赫兹电磁波会影响蛋白质二级结构的变化从而影响其功能. 并且在外加太赫兹波幅值为 0.2 V/nm 时, 钾离子通道蛋白二级结构的数目增加最多, 此时我们认为是钾离子通道蛋白和太赫兹波形成频率和幅值匹配才造成钾离子通道蛋白结构变化显著.

蛋白质的二级结构又可进一步分为 α 螺旋、 β 折叠、卷曲和转角等结构. α 螺旋是蛋白质肽链主链骨架借助氢键卷曲形成的一种周期性螺旋结构, α 螺旋跨膜结构域的相互作用和动力学在膜蛋白的折叠、组装和功能中起着重要作用 [33–35]. 氢键是 α 螺旋稳定的主要次级键, 当氢键破坏时, α 螺旋构象即被破坏. 借助 VMD, 我们发现 α 螺旋主要集中于 S5 和 S6 的孔道处, 即包围了钾离子通道最窄的地方. 不同幅值的太赫兹波作用下 α 螺旋的变化趋势如图 4 所示, 可以看出, 在体系平衡后, 外加太赫兹波时, 钾离子通道蛋白中 α 螺旋的数目要比未加太赫兹波时少, 并且外加太赫兹波的幅值增大时, 对应的 α 螺旋的数目也在缓慢减小. 因为太赫兹波的能量极低, 不能直接破坏共价键, 只能通过共振形式破坏氢键. 图 4 中的结果表明, 太赫兹波会破坏钾离子通道蛋白中 α 螺旋中的氢键, 使其数目减少.

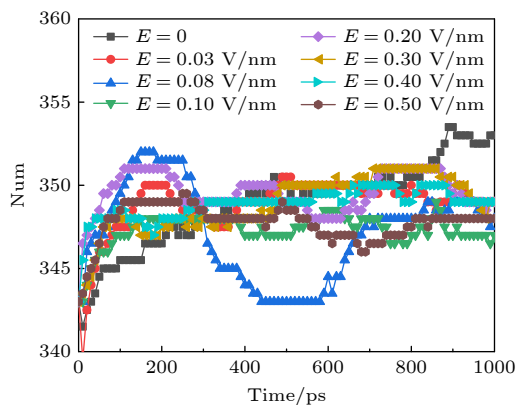


图 4 太赫兹波强度不同时钾离子通道蛋白中 α 螺旋数目的变化

Fig. 4. Changes in the number of α -helices in potassium channel protein under different terahertz intensities.

β 折叠是由两条以上肽链或同一条肽链之间的不同部分平行或反平行排列形成股, 股与股之间通过氢键固定, 氢键主要在股间. β 折叠主要存在于 S1—S4 序列, 影响通道电压感应和门控. 不同幅值的太赫兹波作用下 β 折叠的变化趋势如图 5 所示, 可以看出, 外加太赫兹波时的 β 折叠数量比未加太赫兹波时多. 说明太赫兹波可能会促进不同

肽链之间或同一条肽链之间不同部分形成新的 β 折叠, 也有可能是太赫兹波导致部分 α 螺旋展开形成 β 折叠. 从图 4 和图 5 可知, 太赫兹波造成 α 螺旋减少, β 折叠增多. β 折叠往往含有较多的非极性残基, 并埋在蛋白质内部形成疏水核心, 而 α 螺旋通常是两性的, 亲水面位于表面, 疏水一侧朝向蛋白质内部. α 螺旋的减少和 β 折叠的增多会导致钾离子通道中疏水核的暴露和亲水面的减少, 从而影响钾离子通过速率.

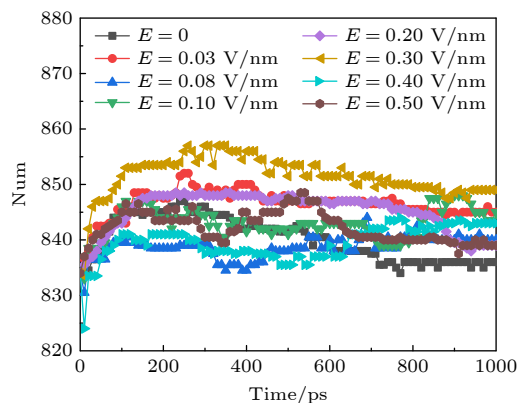


图 5 太赫兹波强度不同时钾离子通道蛋白中 β 折叠数目的变化

Fig. 5. Changes in the number of β -sheet in potassium channel protein under different terahertz intensities.

卷曲通过主链间的氢键或主链与侧链间的氢键稳定其构象, 其是柔性的, 可以使肽链改变走向, 且有利于连接结构相对刚性的 α 螺旋和 β 折叠. 从图 6 可以看出, 外加太赫兹波时钾离子通道蛋白中的卷曲数目减少, 并且在外加太赫兹波幅值为 0.2 V/nm 时, 卷曲的数目变化最大, 此时蛋白质的构象变化可能最大.

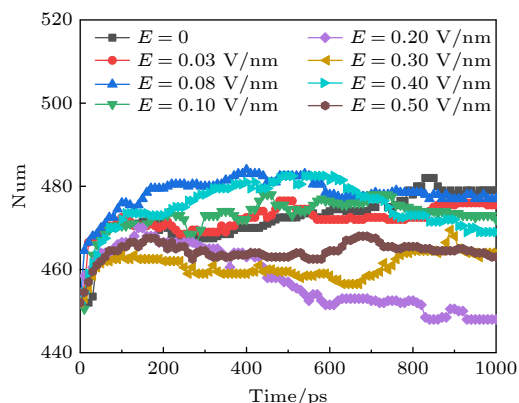


图 6 太赫兹波强度不同时钾离子通道蛋白中卷曲数目的变化

Fig. 6. Changes in the number of coil in potassium channel protein under different terahertz intensities.

5 不同强度太赫兹波对离子通过速率的影响

钾离子通过钾通道的速率对于调节神经细胞的静息电位和动作电位至关重要, 并且钾离子通道对一些疾病起着调节作用, 是治疗的新靶点. 本文分别计算了无太赫兹电场、太赫兹电场强度为 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 V/nm 情况下钾离子通过电压门控钾离子通道的速率, 从图 7 可知, 最开始随着外加太赫兹波幅值的增大, 钾离子通过钾离子通道的速率也随之增大, 但是当幅值增加到 0.3 V/nm 及以上时, 钾离子通过的速率不再增加, 我们推测已经达到了钾离子通道的饱和, 这是由于孔道蛋白分子不是电中性的, 其对通过的钾离子具有一定的电吸引, 限制了它的最大运输速度. 并且从图 4—图 6 可知, 当外加太赫兹波的幅值为 0.2 V/nm 时, 对应的二级结构变化最大, 但是此时的钾离子通过速率却没有达到最大. 静电分析表明, 当钾离子沿着狭窄的孔道穿过膜时它必须穿过一个能量闸, 太赫兹波除了和钾离子通道蛋白中的羰基形成共振外, 还对模拟盒子中的钾离子有库仑力的作用, 两者共同作用使钾离子快速通过钾离子通道.

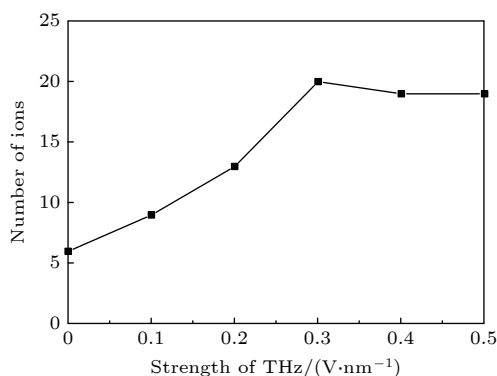


图 7 太赫兹波强度不同时钾离子通过钾离子通道的数目
Fig. 7. Number of potassium ions passing through potassium channels under different intensities of terahertz.

6 结 论

本文采用分子动力学的方法模拟了太赫兹波对真实钾离子通道蛋白二级结构的影响, 以及太赫兹波对钾离子通过钾离子通道的影响. 基于 DSSP 程序, 统计了在不同幅值太赫兹波的作用下, 钾离子通道蛋白主要二级结构皮秒时间尺度随时间的

波动. 结果表明, 太赫兹波的作用下, α 螺旋的数目减少, β 折叠、卷曲等二级结构的数目有小幅增加. 特别是卷曲数目的改变表明了钾离子通道蛋白构象在太赫兹作用下发生了改变. 太赫兹波还能够促进钾离子通过钾离子通道. 开始阶段随着外加太赫兹波幅值的增加, 钾离子通过速率也跟着增加, 当增加到 0.3 V/nm 及以上时, 钾离子的通过速率不再变化, 这主要是由于已经达到了钾离子通道的饱和. 本文的研究为理解太赫兹波和离子通道蛋白集体振动的关系提供了一个新的视角.

参考文献

- [1] Nelson M T, Quayle J M 1995 *Am. J. Physiol.* **268** C799
- [2] Faraci F M, Sobey C G 1996 *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **23** 1091
- [3] Orias M 1998 *Medicina* **58** 429
- [4] Johnston J, Forsythe I D, Kopp-Scheinflug C 2010 *J. Physiol.* **588** 3187
- [5] Yellen G 2002 *Nature* **419** 35
- [6] Guan D, Lee J C F, Higgs M H, Spain W J, Foehring R C 2007 *J. Neurophys.* **97** 1931
- [7] Guan D, Armstrong W E, Foehring R C 2013 *J. Physiol.* **591** 4807
- [8] Zhu Z, Cheng C, Chang C, Ren G, Zhang J, Peng Y, Han J, Zhao H 2019 *Analyst* **144** 2504
- [9] Zhou J, Liu S G 2014 *Modern Applied Physics* **5** 85 (in Chinese) [周俊, 刘盛纲 2014 现代应用物理 **5** 85]
- [10] Michele J C, Piero U 2021 *Chem. Phys.* **155** 075102
- [11] Sizov F 2017 *SPQEO* **20** 273
- [12] Li N, Peng D L, Zhang X J, Shu Y S, Zhang F, Jiang L, Song B 2021 *Nano Res.* **14** 40
- [13] Wilmsink G J, Grundt J E 2011 *J. Infrared Millimeter Terahertz Waves* **32** 1074
- [14] Bo W F, Guo L H, Yang Y, Ma J L, Wang K C, Tang J C, Wu Z, Zeng B Q, Gong Y B 2020 *IEEE Access* **8** 10305
- [15] Li Y M, Chang C, Zhu Z, Sun L, Fan C H 2021 *JACS* **143** 4311
- [16] Liu X, Qiao Z, Chai Y M, Zhu Z, Wu K J, Ji W L, Li D G, Xiao Y J, Mao L Q, Chang C, Wen Q, Song B, Shu Y S 2021 *PNAS* **118** e2015685118
- [17] Zhang J X, He Y, Liang S S, Liao X, Li T, Qiao Z, Chang C, Jia H B, Chen X W 2021 *Nat. Commun.* **12** 2730
- [18] Zhu Z, Chen C, Chang C, Song B 2021 *ACS Photonics* **8** 781
- [19] Zhang X X, He M X, Chen Y, Li C, Zhao J W, Wang P F, Peng X 2019 *Chin. Phys. B* **28** 128702
- [20] Alexandrov B S, Rasmussen K O, Bishop A R, Usheva A, Rodriguez G 2011 *Biomed. Opt. Express* **2** 2679
- [21] Yamazaki S, Harata M, Ueno Y, Tsubouchi M, Konagaya K, Ogawa Y, Isoyama G, Otani C, Hoshina H 2020 *Sci. Rep.* **10** 9008
- [22] Yamazaki S, Harata M, Idehara T, Konagaya K, Yokoyama G, Hoshina H, Ogawa Y 2018 *Sci. Rep.* **8** 9990
- [23] Wu K J, Qi C H, Zhu Z, Wang C L, Song B, Chang C 2020 *J. Phys. Chem. Lett.* **11** 7002
- [24] Takehiro T, Reiko S, Shihito T, Ken-Ichiro K, Hideki H 2020 *Opt. Lett.* **45** 6078

- [25] Jorgensen W L, Chandrasekhar J, Madura J D, Impey R W, Klein M L 1983 *J. Chem. Phys.* **79** 926
- [26] Biggin P C, Smith G R, Shrivastava I, Choe S, Sansom M S P 2001 *BBA-Biomembranes* **1510** 1
- [27] Berendsen H J C, Spoel D V D, Drunen R V 1995 *Comput. Phys. Commun.* **91** 43
- [28] Parker M J, Sessions R B, Badcoe I G, Clarke A R 1996 *Fold Des.* **1** 145
- [29] Zhou H X, Wlodek S T, McCammon J A 1998 *PNAS* **95** 9280
- [30] Barron L D, Hecht L, Wilson G 1997 *Biochemistry* **36** 13143
- [31] Fischer S, Smith J C, Verma C S 2001 *J. Phys. Chem. B* **105** 8050
- [32] Leach A R 2001 *Molecular Modelling: Principles and Applications* (2nd Ed.) (Harlow: Pearson Education Ltd.) pp20–30
- [33] Rath A, Johnson R M, Deber C M 2007 *Pept. Sci.* **88** 217
- [34] Moore D T, Berger B W, DeGrado W F 2008 *Structure* **16** 991
- [35] Matthews E E, Zoonens M, Engelman D M 2006 *Cell* **127** 447

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Molecular dynamics simulation of effect of terahertz waves on the secondary structure of potassium channel proteins^{*}

Sun Yuan-Kun Guo Liang-Hao Wang Kai-Cheng

Wang Shao-Meng Gong Yu-Bin[†]

(National Key Laboratory of Science and Technology on Vacuum Electronics, School of Electronic Science and Engineering (National Exemplary School of Microelectronics), University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

(Received 16 September 2021; revised manuscript received 12 October 2021)

Abstract

Potassium channels play an important role in repolarizing the nerve cell action potentials. There are many types of potassium channel proteins, and potassium channels allow potassium ions to specifically pass through the cell membrane, thereby maintaining the resting potential of nerve cells. In this paper, molecular dynamics simulation method is used to simulate the effects of 53.7 THz terahertz wave with different amplitudes on the secondary structure of KcsA potassium channel protein and the potassium ions rate. It is found in this study that under the action of the 53.7 THz terahertz wave, the number of alpha helices in KcsA potassium channel protein decreases, and the number of beta sheets and the number of coils increase. In addition, the 53.7 THz terahertz wave can accelerate potassium ions through the KcsA potassium channel. In this article, the effects of terahertz waves on potassium channel proteins are analyzed through the secondary structure of proteins, and a new perspective for the interaction between terahertz waves and biological functional molecules is presented as well.

Keywords: potassium channel, protein secondary structure, potassium ion rate, resonance absorption

PACS: 87.10.Tf, 87.14.ep, 87.15.bd, 87.50.U–

DOI: 10.7498/aps.70.20211725

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 61921002) and the National Basic Science Center of National Natural Science Foundation of China (Grant No. 61988102).

[†] Corresponding author. E-mail: ybgong@uestc.edu.cn



水的氢键网络动力学与其太赫兹频谱的关系

段铜川 闫韶健 赵妍 孙庭钰 李阳梅 朱智

Relationship between hydrogen bond network dynamics of water and its terahertz spectrum

Duan Tong-Chuan Yan Shao-Jian Zhao Yan Sun Ting-Yu Li Yang-Mei Zhu Zhi

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 248702 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211731

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211731>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

水的氢键网络动力学与其太赫兹频谱的关系*

段铜川¹⁾ 闫韶健¹⁾ 赵妍¹⁾ 孙庭钰¹⁾ 李阳梅^{2)†} 朱智^{1)‡}

1) (上海理工大学光电信息与计算机工程学院, 教育部医用光学仪器与设备重点实验室, 上海 200093)

2) (国防科技创新研究院, 太赫兹生物物理创新工作站, 北京 100071)

(2021 年 9 月 16 日收到; 2021 年 9 月 27 日收到修改稿)

水是万物生命之源, 认识水的太赫兹吸收谱是太赫兹技术在生物医学上应用的前提, 太赫兹频率的选择对高效、低能耗地实现太赫兹的生物效应至关重要. 水的复杂氢键网络使得其具有较宽的太赫兹吸收峰, 因此有必要研究水的氢键网络动力学与其太赫兹吸收谱之间的关系, 然而这方面的研究仍然非常缺乏. 采用分子动力学模拟方法, 本文研究了不同水模型在常温常压下的太赫兹吸收谱, 并且进一步基于温度研究了水的太赫兹吸收谱对氢键网络强弱的依赖性, 发现温度的升高会使氢键网络的太赫兹吸收谱发生红移, 这表明氢键网络的太赫兹吸收谱的中心频率与氢键相互作用的强弱具有强关联, 更进一步的研究表明水中氢键网络的氢键寿命与氢键网络振动的吸收峰的中心频率之间存在线性关系. 这一现象背后的物理能够通过将氢键网络中的氢键类比为弹簧借助弹簧振子模型加以描述. 本文的发现将有利于理解水中复杂的氢键网络动力学, 以及促进太赫兹的生物效应研究.

关键词: 太赫兹, 水, 氢键**PACS:** 87.50.U-, 66.30.jj, 82.30.Rs**DOI:** 10.7498/aps.70.20211731

1 引言

水是生命之母^[1]. 水在分子细胞生物学中表现出不同的结构和功能, 它作为溶剂帮助细胞内的化学和信息传递过程, 决定并参与生物分子的相互作用和运动^[2-7]. 因此, 研究水的动力学性质对于理解生化反应以及大分子的生物功能等科学问题至关重要^[8-12]. 随着计算机的普及和计算能力的提升, 使用计算机进行分子动力学模拟已经成为与实验研究平行的一种研究方法. 1971 年 Rahman 和 Stillinger^[13] 首次基于计算机模拟研究了具有分子团簇行为的水的性质. 为研究生物分子在溶液中的相互作用, 研究人员提出了许多水模型. 1981 年, Berendsen 等^[14] 基于简单性的要求提出了 SPC 水

模型, 设计了一种新的液态水的有效对势, 采用由尽可能少的点电荷组成的模型, 在保证足够的计算精度的前提下, 使得分子动力学模拟研究体相水的动力学性质成为了可能. 尽管该模型在大多数情况下的表现令人满意, 但仍有改进的余地. 1983 年, Jorgensen 等^[15] 提出了 TIP3P 和 TIP4P 水模型, TIP3P 能够很好地描述生物分子在水溶液中的动力学性质, 因此常用于生物系统^[16], TIP4P 是四点水模型, 负电荷位于氢氧氢平分线上距离氧原子 0.015 nm 的虚原子, 而非氧原子上, 这有效地改善了水分子周围的静电分布, 它也常用于生物体系. 1987 年, Berendsen 等^[17] 对 SPC 模型进行了重新参数化, 以获得正确的密度和能量, 由此得到了 SPC/E 水模型. 2004 年 Horn 等^[18] 在 TIP4P 的基础上又提出了 TIP4P-Ew 水模型, 被广泛使用

* 国家重点研发计划 (批准号: 2021YFA1200404)、国家自然科学基金 (批准号: 11904231)、上海市青年科技英才扬帆计划 (批准号: 19YF1434100) 和国防科技创新特区资助的课题.

† 通信作者. E-mail: sunberry1211@hotmail.com

‡ 通信作者. E-mail: zhuzhi@usst.edu.cn

于 Ewald 求和方法. 尽管如此, Guillot^[19] 对不同水模型进行了深入的研究, 发现特定水模型只能反映水在某一方面的性质, 迄今没有一个令人完全满意的水势模型.

最近的研究表明, 水的动力学过程与太赫兹之间有着密切的关系. 太赫兹 (terahertz, THz) 波的波段能够覆盖生物大分子、有机体、半导体和等离子体等物质的特征谱, 利用该频段可以加深和拓展人类对物理学、化学、天文学、信息学和生命科学中一些基本科学问题的认识^[20–24]. 在生物医学上, 生物大分子相互作用是重大生命现象与病变产生的关键动因, 然而太赫兹光子的能量覆盖了生物大分子空间构象的能级范围 (如图 1(a) 所示), 该频段包含了其他电磁波段无法探测到的直接代表生物大分子功能的空间构象等重要信息^[25]. 2018 年, 刘国治院士^[26] 推断生物神经信号物理场应为太赫兹到红外区域的高频电磁场, 最可能频率范围应

在 0.5–100 THz, 并且将此波段称为广义太赫兹. 这预示着广义太赫兹波有望调控生物分子的结构和功能. 生物分子在水溶液中发挥活性和功能, 然而水是极性液体, 它在部分太赫兹频率下有异常高的吸收损失, 表现出热效应, 给太赫兹技术在生物体系中的应用蒙上了一层乌云^[27]. 通常来说, 水的太赫兹光谱有 3 个主峰 (图 1(b)), 第 1 个峰位于 5–30 THz 区间, 对应水中氢键网络的振动模式 (图 1(c)), 第 2 个峰位于 45–50 THz, 对应水分子内部键角的弯曲振动 (图 1(c)), 第 3 个峰则位于 90–105 THz, 它对应于水分子内部键长的拉伸振动 (图 1(c)). 这意味着在广义太赫兹波段存在 4 个水的太赫兹弱吸收窗口, 可用于非热地调控生物大分子的结构和功能. 得益于此, 近 3 年, 太赫兹在水溶液中非热地调控细胞动力学过程取得重要的进展^[28–35] (图 1(d)). 2019 年, 我们提出 1.39 或 4.66 THz 的电磁刺激能够非热地引发一维水通道

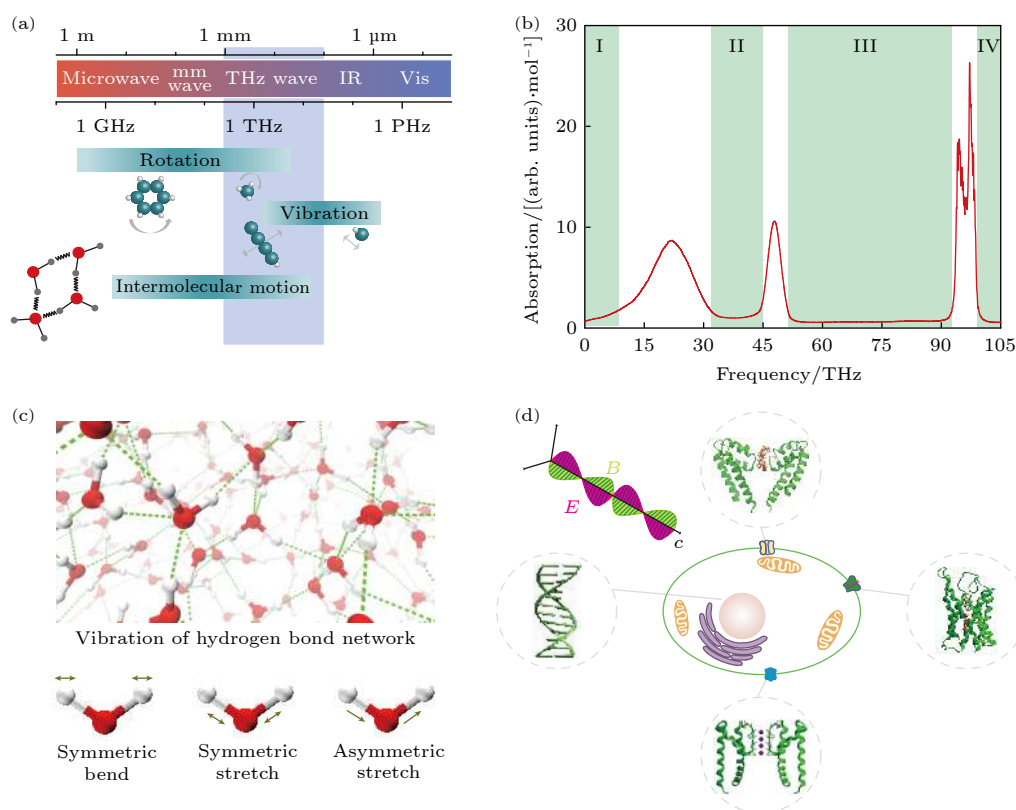


图 1 太赫兹与生物分子的密切关系以及太赫兹调控细胞动力学 (a) 生物大分子的转/振动的频率在 THz 频段; (b) 水的太赫兹吸收谱, 绿色区域是有望非热地调控生物分子的广义太赫兹频率的 4 个窗口; (c) 水的太赫兹吸收谱的振动模式^[36]; (d) 太赫兹波非热调控细胞动力学, 涉及发挥细胞生物功能的水通道蛋白、DNA、钾离子通道、钙离子通道

Fig. 1. Close relationship between terahertz and biomolecules and the regulation of cell dynamics by terahertz: (a) Frequency of rotation/vibration of biological macromolecules is in the THz frequency band; (b) terahertz absorption spectrum of water, the green region is the four frequency windows in which electromagnetic wave is expected to non-thermally regulate biomolecules; (c) vibration modes of water corresponding to its terahertz absorption spectrum^[36]; (d) terahertz waves non-thermally regulate the dynamics of a cell, involving aquaporins, DNA, potassium and calcium channels that perform biological functions of the cell.

内受限水的超级渗透,促使受限水由一维冰相向一维相干气相转变[28]. 2020年, Wu等[29]发现44.0 THz的电磁刺激能够共振地加速DNA分子的解旋过程,并且有效地降低DNA的熔解温度. 同年, Wang等[30]观察到太赫兹辐射能够引起DNA碱基对中氢键的瞬态质子转移. Li等[31]证实细胞内ATP水解能够释放频率约为34 THz的内源光子,进而调控生化反应. 2021年, Li等[32]发现42.55 THz的电磁刺激能够非热地加速钙离子通道内钙离子的渗透. 同年, Liu等[33]演示了53.7 THz的电磁刺激能够非热、可逆地调控神经信号和动物的行为. 以上研究表明,为了避免太赫兹电磁波被体相水强吸收,理论上预测既能够调控生物大分子的功能,又对体相水产生有限热效应的太赫兹波段非常关键,因此,有必要深入地对体相水的太赫兹吸收谱进行理论研究.

本文利用分子动力学模拟方法基于不同水模型和温度,研究了水的太赫兹吸收谱以及与氢键网络动力学的关系,发现水形成的氢键网络越强,其太赫兹吸收峰越倾向于蓝移,进一步发现了水的氢键寿命与其太赫兹吸收峰的频率之间存在线性关系,并利用弹簧振子模型对这一现象的机理加以解释,也就是将水的氢键等同于弹簧,如果水的氢键越强,其等效弹簧的劲度系数就越大,进而使得氢键网络具有较大的振动频率.

2 研究方法

2.1 模拟方法

首先,建立大小为4 nm × 4 nm × 4 nm的立方体模拟盒子,然后在常温常压的情况下分别用水分子个数为2165的柔性SPC, SPC/E, TIP3P水分子模型和水分子个数为2211的柔性的TIP4P, TIP4P-Ew水分子模型将模拟盒子填满. 水分子间的相互作用为

$$U(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) = f \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right], \quad (1)$$

式中第一项为长程静电相互作用,第二项为短程Lennard-Jones作用. 其中 $f = 1/(4\pi\epsilon_0)$, ϵ_0 是真空中介电常数; r_{ij} 是原子*i*和原子*j*之间的距离; q_i 是原子*i*的电荷; ϵ_{ij} , σ_{ij} 是原子*i*和原子*j*之间的Lennard-Jones作用参数. 这些水模型的力场参数差异如表1所列,其中, $r_{\text{H-O}}$, θ 分别表示O—H的键长、∠HOH的键角, q_{O} (q_{vir}), q_{H} 为氧原子(虚原子)、氢原子所带电荷量, ϵ 和 σ 为Lennard-Jones作用参数. 模拟使用的软件是GROMACS 5.1.4,采用OPLS/AA力场处理原子间的相互作用,其中不同原子间的Lennard-Jones参数基于几何平均法计算,使用跳蛙算法求解粒子的运动方程. 模拟过程采用周期性边界条件,模拟系综为恒温恒压系综,使用Nose-Hoover热浴控制系统温度保持在设定的参考温度,温度弛豫时间为0.2 ps,使用Parrinello-Rahman压强耦合器控制系统压强维持在1 bar (1 bar = 10⁵ Pa). 使用Particle-Mesh-Ewald方法处理静电相互作用,静电和范德瓦耳斯相互作用的截断半径均为1 nm. 每次模拟时长为100 ns,时间步长为1 fs,其中最后5 ns的轨迹数据用于分析水的光谱和动力学性质.

2.2 分析方法

2.2.1 频谱解析

在经典近似的情况下,分子与频率相关的光谱强度(*I*)可以通过对水的总电荷流的自相关函数进行傅里叶变换获得,它的表达式为

$$I(f) = \int \frac{\langle \mathbf{J}(t) \cdot \mathbf{J}(0) \rangle}{\langle \mathbf{J}(0) \cdot \mathbf{J}(0) \rangle} \cos(ft) dt, \quad (2)$$

其中 $\mathbf{J}(t) = \sum_i q_i \mathbf{v}_i(t)$ (q_i 和 $\mathbf{v}_i$ 分别表示第*i*个原子的电荷和速度)是系统中水分子在*t*时刻的总电荷流[37,38].

表1 所用水模型的力场参数的比较

Table 1. Comparison of the force field parameters of different water models employed.

Water model	$\sigma_{\text{O-O}}/\text{\AA}$	$\epsilon_{\text{OO}}/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	q_{H}/e	q_{O} or q_{vir}/e	$\theta/(\text{^\circ})$	$r_{\text{H-O}}/\text{\AA}$
SPC	3.166	0.650	0.410	-0.820	109.470	1.000
SPC/E	3.166	0.650	0.424	-0.848	109.470	1.000
TIP3P	3.151	0.636	0.417	-0.834	104.520	0.957
TIP4P	3.154	0.649	0.520	-1.040	104.520	0.957
TIP4P-Ew	3.164	0.681	0.524	-1.048	104.520	0.957

2.2.2 径向分布函数

径向分布函数表示了与某个原子距离为 r 的单位体积元内出现的分子数密度, 表达式为 [39,40]

$$g(r) = \left\langle \frac{1}{\rho_N} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \delta(r_{ij} - r) \right\rangle, \quad (3)$$

其中, N 是系统中水分子的个数, ρ_N 是水的平均密度, r_{ij} 是第 i 号分子和第 j 号分子之间的距离.

2.2.3 自扩散系数

根据 Einstein 关系, 自扩散系数与粒子的均方根位移 (MSD) 成正比, 表达式为 [41]

$$D_{\text{self}} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{6Nt} \left(\sum_{i=1}^N |\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(0)|^2 \right), \quad (4)$$

其中, N 是粒子数目, $\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(0)$ 是第 i 个粒子在时间间隔 t 内的运动位移.

2.2.4 氢键寿命

通常氢键采用纯几何准则进行定义: 若两个水分子的氧原子 ($\text{O} \cdots \text{O}$) 间的距离小于 0.35 nm, $\text{O} \cdots \text{O}-\text{H}$ 之间的夹角小于 30° , 则认为两水分子之间形成氢键. 氢键的自相关函数为 [42–44]

$$C(t) = \left\langle \frac{h(0) \cdot h(t)}{h(0) \cdot h(0)} \right\rangle. \quad (5)$$

若一对水分子 i 和 j 在 t 时刻形成氢键, 则 $h(t)$ 的值为 1, 否则为 0. 氢键自相关函数 $C(t)$ 统计在 0 时刻形成氢键的两个水分子在 t 时刻仍然成氢键的概率. 氢键寿命通过对自相关函数拟合得到, 常用指数函数 $C(t) = \exp(-t/\tau)$ 进行拟合, 式中 τ 为氢键的寿命 [45].

3 结果和讨论

理论计算结果表明, 不同水模型计算得到的体相水的吸收谱与实验测量所得的吸收谱均存在一定程度的偏差, 并且体相水的氢键网络振动的吸收谱对温度敏感 (如图 2 所示). 首先, 计算由不同水模型 (SPC, SPC/E, TIP3P, TIP4P, TIP4P-Ew) 构成的体相水的太赫兹吸收谱, 并将结果与实验测量结果 [46] 进行对比. 在定性分析上, 理论计算结果与实验测量结果具有相同性, 但是在定量分析上它们存在差异性. 具体来说, 如图 2(a) 所示, 由 SPC,

SPC/E, TIP3P, TIP4P, TIP4P-Ew 水模型构成的体相水的太赫兹吸收谱都具有氢键网络振动的吸收峰、水分子内部弯曲振动的吸收峰和水分子内部氢氧键拉伸振动的吸收峰, 这就意味着这些水模型能够定性地描述体相水的各种振动模式. 定量上, 虽然由 SPC 和 SPC/E 水模型构成的体相水的氢键网络振动的吸收峰的中心频点在 (20.11 ± 0.06) THz 和 (21.83 ± 0.04) THz, 略大于实验测量值 (19.5 THz), 但是这两种水模型的弯曲 (45—50 THz) 和拉伸振动的吸收峰 (90—105 THz) 的位置确与实验测量值接近 (图 2(a) 上部). 相反的是, 由 TIP3P, TIP4P, TIP4P-Ew 水模型构成的体相水的弯曲 (60—65 THz) 和拉伸振动的吸收峰 (110—120 THz) 的位置远偏离实验测量值, 但是它们的氢键网络振动的吸收峰的中心频点 $((18.52 \pm 0.06)$ THz 对应于 TIP3P 水模型; (19.28 ± 0.05) THz 对应于 TIP4P 水模型; (20.77 ± 0.05) THz 对应于 TIP4P-Ew 水模型) 却更接近实验测量值 (图 2(a) 下部). 以上结果表明, SPC 和 SPC/E 相比于 TIP3P, TIP4P 和 TIP4P-Ew 更能反映水的单分子振动特性, 然而 TIP3P, TIP4P 和 TIP4P-Ew 相比于 SPC 和 SPC/E 更能反映水的氢键网络的集体振动特性. 因为水的独特性质, 例如较高的沸点和热容量, 来自于其复杂的氢键网络, 所以研究水的复杂氢键网络结构对于确定水的性质至关重要. 接下来, 比较由不同水模型组成的体相水的氢键网络振动的吸收谱 (如图 2(b) 所示). 理论模拟结果表明, 相比于 SPC/E, SPC 水模型的氢键网络振动的吸收峰的中心频率发生了红移. 这归因于 SPC 的氢氧原子电荷量的绝对值比 SPC/E 小 (如表 1 所列), 减小的电荷会影响偶极矩, 从而降低介电常数, 进而影响分子间的相互作用 [47], 最终导致 SPC 的氢键网络振动的吸收峰相比 SPC/E 发生了红移. 因为 SPC 和 SPC/E 水模型具有相同的键长 $r_{\text{H-O}}$ 、键角 $\angle\text{HOH}$ 参数, 所以它们弯曲和拉伸振动的吸收峰的频率是一致的. 同样地, TIP3P, TIP4P 与 TIP4P-Ew 的氢氧原子电荷量的绝对值的大小依次是 $\text{TIP3P} < \text{TIP4P} < \text{TIP4P-Ew}$, 随着电荷的增大, 氢键网络振动的吸收峰逐渐发生蓝移, 它们弯曲和拉伸振动的吸收峰的频率是一致的, 归因于它们也采用了相同的键长 $r_{\text{H-O}}$ 、键角 $\angle\text{HOH}$ 参数. 接下来, 通过观察不同水模型的氢键网络振动的吸收谱之间的差异 (图 2(b)), 发现它们的中心频率

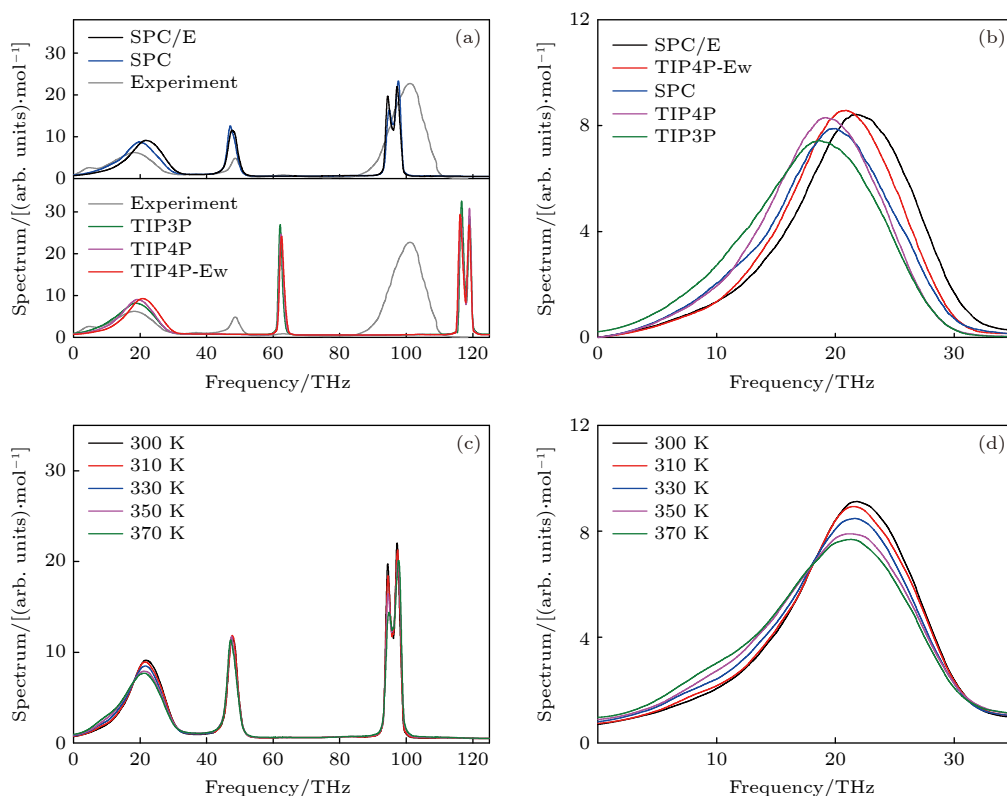


图2 不同水模型建模的体相水的太赫兹吸收谱和温度对其太赫兹吸收谱的影响 (a) 不同水模型建模的体相水的太赫兹吸收光谱以及实验测量所得体相水的太赫兹吸收谱之间的对比; (b) 对于不同水模型构成的体相水, 其氢键网络的太赫兹吸收谱; (c) 不同温度下, SPC/E 水模型建模的体相水的太赫兹吸收谱; (d) 不同温度下, 对于 SPC/E 水模型构成的体相水, 其氢键网络的太赫兹吸收谱

Fig. 2. THz absorption spectra of bulk water modeled by different water models and effects of temperature on its spectra: (a) Comparison of THz absorption spectra of bulk water under different water models and its spectra from experimental measurement; (b) THz absorption spectra of hydrogen bond network of bulk water under different water models; (c) THz absorption spectra of bulk water modeled by SPC/E water model at different temperatures; (d) THz absorption spectra of hydrogen bond network of bulk water modeled by SPC/E water model at different temperatures.

依次是 TIP3P ((18.52 ± 0.06) THz) < TIP4P ((19.28 ± 0.05) THz) < SPC ((20.11 ± 0.06) THz) < TIP4P-Ew ((20.77 ± 0.05) THz) < SPC/E ((21.83 ± 0.04) THz), 这预示着水的氢键网络的振动吸收峰的中心频率与水的相互作用之间存在一定的关系。

因为温度会改变氢键网络的结构, 进而影响氢键网络的相互作用. 较高的温度更利于破坏氢键网络, 降低氢键的相互作用. 为了研究氢键网络的振动吸收峰的中心频率与水的相互作用之间的关系, 选择特定的水模型 (SPC/E), 进一步计算了体相水在不同温度下的太赫兹吸收谱. 从图 2(c) 可知, 温度对水的氢键网络的振动吸收峰有显著的影响, 然而对水的弯曲和拉伸振动的吸收峰的影响有限. 特别地, 随着温度从 300 K 逐渐升高到 370 K, 水的氢键网络振动的吸收峰的中心频率逐步发生了

红移 (如图 2(d) 所示), 也就是 300 K 下为 (21.83 ± 0.04) THz, 310 K 下为 (21.73 ± 0.05) THz, 330 K 下为 (21.39 ± 0.05) THz, 350 K 下为 (21.03 ± 0.06) THz, 370 K 下为 (20.81 ± 0.07) THz. 因此, 可以初步得出结论: 水具有越强的氢键, 其氢键网络振动的吸收峰的中心频率越大。

为了进一步研究水的氢键网络强弱与其振动吸收峰的中心频率之间的关系, 分析了体相水的结构和动力学性质 (图 3). 首先, 计算了由不同水模型构成的体相水的径向分布函数 $g(r)$, 如图 3(a) 所示. 可以看出, 随着 r 的增加, $g(r)$ 函数值逐渐减小并收敛到 1.0, 这说明水分子表现出短程有序、长程无序的微观结构特征, 符合液体分子的排列规则. 此外, 由 SPC/E, TIP4P 和 TIP4P-Ew 构成的体相水的 $g(r)$ 具有两个峰, 跟实验结果一致^[48], 但由 SPC, TIP3P 构成的体相水的 $g(r)$ 只有 1 个峰。

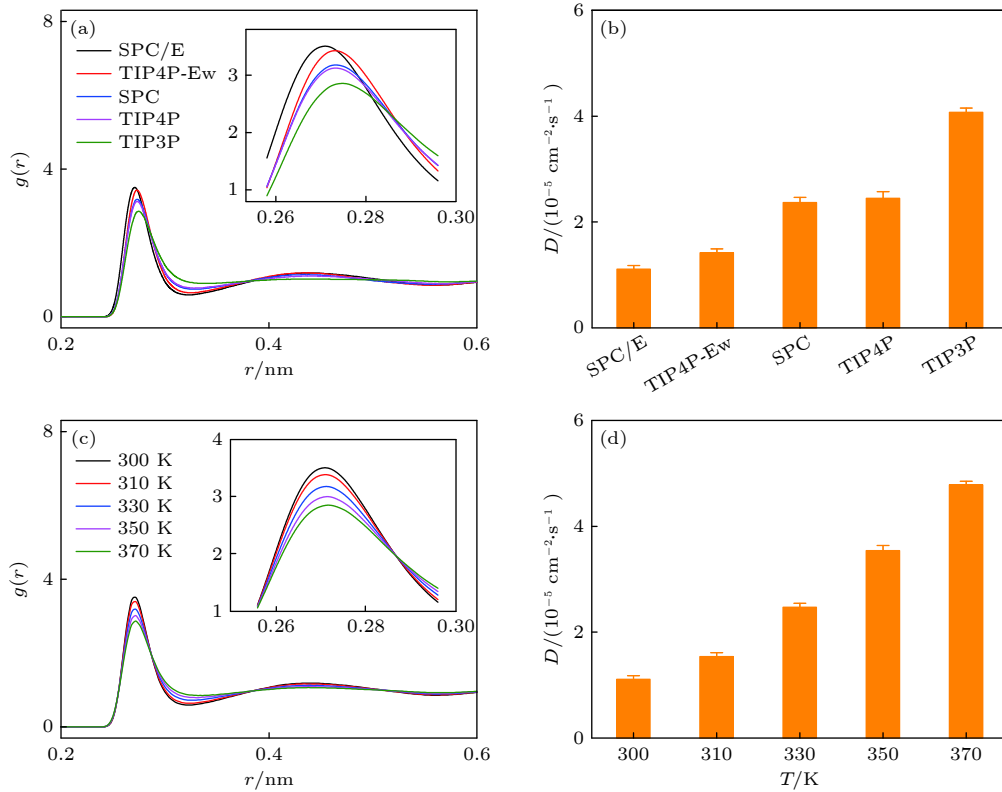


图3 不同水模型构成的体相水的结构和动力学性质的分析 (a) 不同水模型构成的体相水的径向分布函数; (b) 不同水模型构成的体相水的扩散系数; (c) 特定的水模型 (SPC/E) 下, 温度对体相水的径向分布函数的影响; (d) 不同温度下 SPC/E 的扩散系数
Fig. 3. Analyses of structure and dynamic behavior of bulk water modeled by different water models: (a) Radial distribution function of bulk water under different water models; (b) diffusion coefficient of bulk water under different water models; (c) under specific water model (SPC/E), the effect of temperature on the radial distribution function of bulk water; (d) diffusion coefficient of bulk water at different temperatures.

特别地, 由不同水模型构成的体相水的第一水合层的密度是不一样的, 具体表现为 $g(r)$ 的第 1 个峰的峰值高度的差异, 其峰值高度的大小关系依次为 TIP3P (2.86) < TIP4P (3.13) < SPC (3.18) < TIP4P-Ew (3.43) < SPC/E (3.51); 然而, 由不同水模型构成的体相水的 $g(r)$ 的第 1 个峰值所处的位置 (r 值) 具有相反的关系: TIP3P (0.274 nm) > TIP4P (0.273 nm) = SPC (0.273 nm) > TIP4P-Ew (0.272 nm) > SPC/E (0.271 nm). 值得注意的是, $g(r)$ 的第 1 个峰值高度值越大以及 $g(r)$ 的第 1 个峰值所处的 r 值越小, 水的氢键网络振动的太赫兹吸收峰的中心频率越大. 这归因于水分子与周围的第一水合层内的水分子形成氢键, $g(r)$ 的第 1 个峰的峰值高度越大以及它的 r 越小, 说明水分子与第一水合层内的水分子结合得越紧密, 从而具有越强的氢键相互作用, 对周围水分子的束缚也越强. 粒子的扩散系数能够说明周围粒子对其的束缚情况. 然后, 计算了由不同水模型构成的体相水的扩散系

数 D , 如图 3(b) 所示, 各 D 值的大小关系为 TIP3P > TIP4P $\approx$ SPC > TIP4P-Ew > SPC/E, D 的值依次是 $(3.97 \pm 0.09) \times 10^{-5}$, $(2.36 \pm 0.04) \times 10^{-5}$, $(2.34 \pm 0.07) \times 10^{-5}$, $(1.25 \pm 0.07) \times 10^{-5}$ 和 $(1.12 \pm 0.01) \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$. 将各 D 值的大小关系与其氢键网络振动的吸收峰的中心频率的大小关系联系起来, 发现水的氢键对水的束缚越强 (D 值越小), 水的氢键网络振动的太赫兹吸收峰的中心频率越大. 同样地, 基于 SPC/E 水模型, 计算了温度对体相水 $g(r)$ 和 D 的影响. 如图 3(c) 所示, 随着温度的升高, $g(r)$ 的第 1 个峰值高度不断减小 (300 K 下为 3.51, 310 K 下为 3.39, 330 K 下为 3.20, 350 K 下为 3.01, 370 K 下为 2.88), 它的第 1 个谷值却不断升高, 以及第 2 个峰的峰值也逐步降低甚至消失, 这表明水的长程有序性逐渐减小. 不仅如此, 随着温度升高, 体相水的 D 逐渐增大, 如图 3(d) 所示, 表现为: D 的值在 300 K 时为 $(1.12 \pm 0.01) \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$, 310 K 时为 $(1.54 \pm 0.07) \times$

$10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$, 330 K 时为 $(2.47 \pm 0.07) \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$, 350 K 时为 $(3.54 \pm 0.03) \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$, 370 K 时为 $(4.80 \pm 0.12) \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$. 这是因为温度升高使得水分子的运动加剧, 削弱了水分子之间的氢键. 以上结果表明: 水分子具有越紧束缚的氢键网络, 其氢键网络的振动吸收峰的中心频率越大.

最后, 定量研究水的氢键强弱与其振动吸收峰的中心频率之间的关系 (如图 4 所示). 水分子之间的氢键处于动态变化, 它可能在某一时刻断裂, 随后又与其他水分子形成氢键, 氢键动态变化导致体系总偶极矩的变化, 因此, 根据涨落耗散定理^[49], 氢键动态变化的快慢将直接影响氢键网络振动的

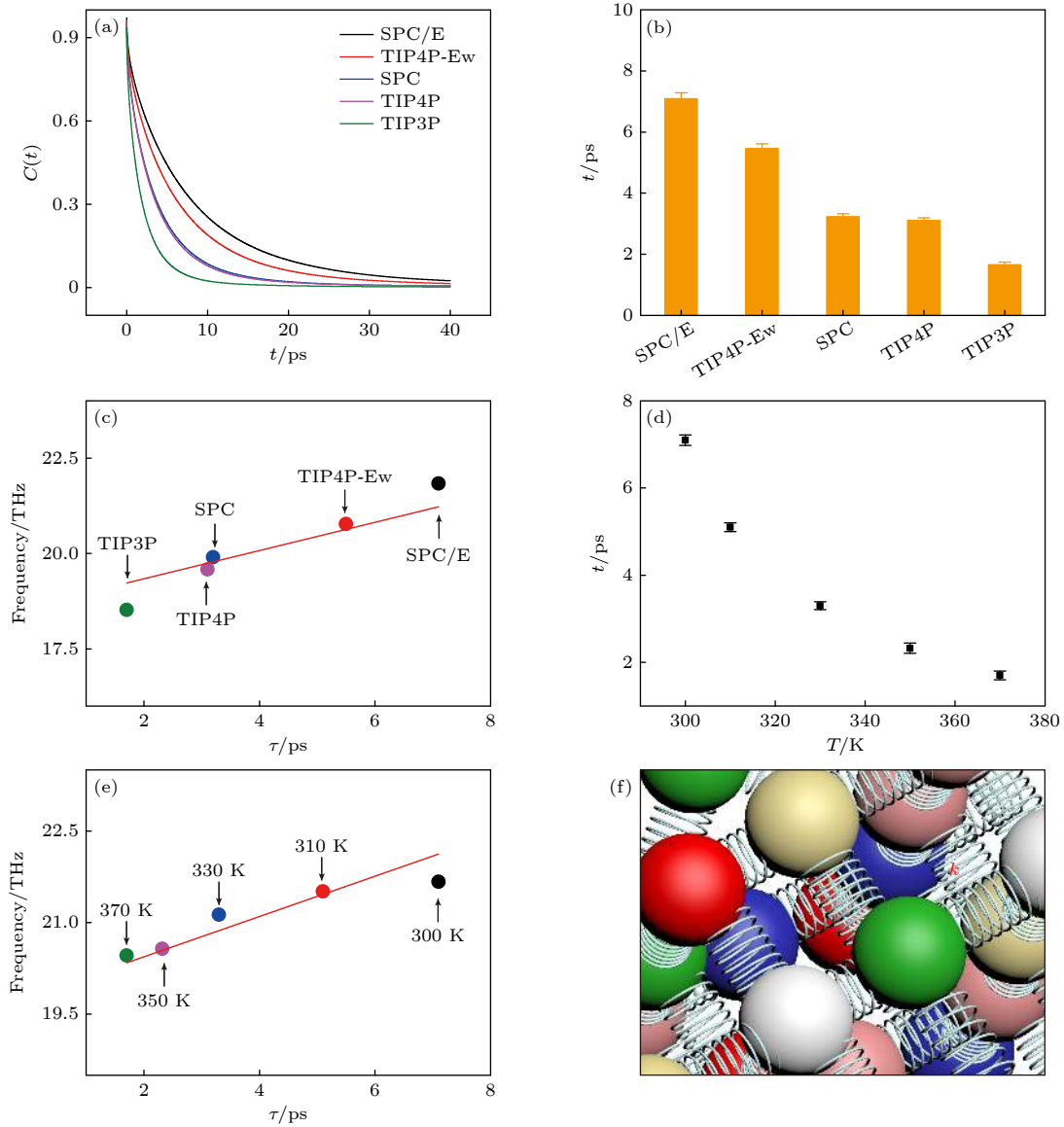


图 4 氢键动力学与氢键网络振动的太赫兹吸收峰的中心频率之间的关系 (a) 由不同水模型构成的体相水的氢键的自相关函数; (b) 由不同水模型构成的体相水的氢键寿命; (c) 不同水模型下, 氢键网络振动的太赫兹吸收谱的中心频率与氢键寿命的对应关系; (d) 不同温度下, 体相水的氢键寿命; (e) 不同温度下, 水的氢键网络振动的太赫兹吸收峰的中心频率与氢键寿命的关系; (f) 氢键网络示意图

Fig. 4. Relationship between hydrogen bond dynamics and the center frequency of THz absorption spectra for the vibration of hydrogen bond network: (a) Hydrogen bond autocorrelation functions of bulk water under different water models; (b) lifetime of hydrogen bond of bulk water under different water models; (c) for bulk water under different water models, the relationship between the center frequency of THz absorption spectra for the vibration of hydrogen bond network and the lifetime of hydrogen bond; (d) lifetime of hydrogen bond for bulk water at different temperatures; (e) at different temperatures, the relationship between the center frequency of THz absorption spectra for the vibration of the hydrogen bond network and the lifetime of the hydrogen bond; (f) schematic diagram of the hydrogen bond network.

太赫兹吸收谱. 氢键的平均寿命能够衡量氢键动态变化的快慢, 它由氢键的自相关函数 $C(t)$ 拟合得到. 如图 4(a) 所示, 不同水模型的 $C(t)$ 都近似于指数衰减, 但是它们衰减的快慢不一样, 表明氢键寿命大小不一样. 从图 4(b) 可知, SPC/E, TIP4P-Ew, SPC, TIP4P, TIP3P 的氢键寿命依次为 (7.09 ± 0.03) , (5.46 ± 0.02) , (3.23 ± 0.02) , (3.11 ± 0.02) 和 (1.66 ± 0.01) ps. 将由不同水模型构成的体相水的氢键网络振动的吸收谱的中心频率 ν 与它们的氢键寿命 τ 联系起来 (如图 4(c) 所示), 发现它们之间呈线性关系 $\nu = a_1 \cdot \tau + b_1$, 其中 $a_1 = (0.37 \pm 0.05)$, $b_1 = (18.60 \pm 0.22)$. 不仅如此, 氢键寿命随着温度升高逐渐减小, 如图 4(d) 所示, 体相水的 τ 在 300 K 时为 (7.09 ± 0.03) ps, 310 K 时为 (5.14 ± 0.02) ps, 330 K 时为 (3.27 ± 0.01) ps, 350 K 时为 (2.32 ± 0.01) ps, 以及 370 K 时为 (1.70 ± 0.01) ps. 同样地, 将不同温度下的体相水的氢键网络振动的吸收谱的中心频率 ν 与它们的氢键寿命 τ 联系起来 (如图 4(e) 所示), 发现 τ 越大, ν 也越大, 它们之间也呈线性关系 $\nu = a_2 \cdot \tau + b_2$, 其中 $a_2 = (0.33 \pm 0.04)$, $b_2 = (19.78 \pm 0.12)$. 值得注意的是, $a_1 \approx a_2$, 这表明体相水的氢键网络振动的吸收谱的中心频率与它的氢键寿命之间的线性关系具有普适性. 更进一步剖析其中的机理, 将水分子之间的氢键比作弹簧 (如图 4(f) 所示), 氢键网络中的水分子之间的氢键相互作用越弱, 说明弹簧的刚性越软, 即劲度系数 k 越小, 具体表现为水分子对周围水分子的束缚越弱, 水分子的随机扩散越强, 根据弹簧简谐振动的频率计算公式 $\omega = \sqrt{k/m}$ 可知, ω 随 k 的减小而减小, 表现为氢键网络振动的太赫兹吸收峰发生红移.

4 结 论

基于经典分子动力学模拟, 首先研究了不同水模型的太赫兹吸收谱, 以及温度对太赫兹吸收光谱的影响. 发现不同水模型均能够定性地描述体相水的各种振动模式, 然而定量分析振动吸收峰对应的太赫兹频率值却有差异. 进一步研究了水的氢键网络振动的吸收峰的中心频率与水的相互作用之间的关系, 发现水的氢键相互作用越强, 其氢键网络的振动吸收峰的中心频率越大, 即表现出蓝移现象. 为了更进一步研究水的氢键网络强弱与其振动

吸收峰的中心频率的关系, 计算了径向分布函数和扩散系数, 研究结果表明水分子具有越紧束缚的氢键网络, 其氢键网络的振动吸收峰的中心频率就越大. 最后, 基于以上分析, 发现水的氢键寿命的大小与氢键网络振动的吸收峰的中心频率之间存在线性关系. 这些发现将有利于认识水中复杂的氢键网络动力学性质和加深在分子尺度对水的振动运动的理解, 同时促进太赫兹技术在生物医学上的应用.

参考文献

- [1] Ball P 2017 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **114** 13327
- [2] Ball P 2008 *Chem. Rev.* **108** 74
- [3] Xie Z, Li Z, Lou G, Liang Q, Chen J X, Kou J L, Wei G N 2021 *Commun. Theor. Phys.* **73** 055602
- [4] Xie Z, Li Z, Li J Y, Kou J L, Yao J, Fan J T 2021 *J. Chem. Phys.* **154** 024705
- [5] Wang Q, Cao Z X 2019 *Acta Phys. Sin.* **68** 015101 (in Chinese) [王强, 曹则贤 2019 物理学报 **68** 015101]
- [6] Fang H P 2016 *Acta Phys. Sin.* **65** 186101 (in Chinese) [方海平 2016 物理学报 **65** 186101]
- [7] Ye S J, Li C Z, Zhang J H, Tan J J, Luo Y 2019 *Acta Phys. Sin.* **68** 013101 (in Chinese) [叶树集, 李传召, 张佳慧, 谈建军, 罗毅 2019 物理学报 **68** 013101]
- [8] Qi C H, Zhu Z, Wang C L, Zheng Y J 2021 *J. Phys. Chem. Lett.* **12** 931
- [9] Zhang Q L, Wu Y X, Yang R Y, Zhang J L, Wang R F 2021 *Chem. Phys. Lett.* **762** 138139
- [10] Zhou G B, Li L, Peng K L, Wang X P, Yang Z 2021 *J. Phys. Chem. C* **125** 7971
- [11] Zhu Z, Guo H K, Jiang X K, Chen Y C, Song B, Zhu Y M, Zhuang S L 2018 *J. Phys. Chem. Lett.* **9** 2346
- [12] Zhou G B, Huang L L 2021 *Mol. Simul.* **47** 925
- [13] Rahman A, Stillinger F H 1971 *J. Chem. Phys.* **55** 3336
- [14] Berendsen H J, Postma J P, van Gunsteren W F, Hermans J 1981 *Interaction Models for Water in Relation to Protein Hydration* // Pullman B 1981 *Intermolecular Forces* (Dordrecht: Springer) pp331–342
- [15] Jorgensen W L, Chandrasekhar J, Madura J D, Impey R W, Klein M L 1983 *J. Chem. Phys.* **79** 926
- [16] Harrach M F, Drossel B 2014 *J. Chem. Phys.* **140** 174501
- [17] Berendsen H J C, Grigera J R, Straatsma T P 1987 *J. Phys. Chem.* **91** 6269
- [18] Horn H W, Swope W C, Pitner J W, Madura J D, Dick T J, Hura G L, Head-Gordon T 2004 *J. Chem. Phys.* **120** 9665
- [19] Guillot B 2002 *J. Mol. Liq.* **101** 219
- [20] Akyildiz I F, Jornet J M, Han C 2014 *Phys. Commun.* **12** 16
- [21] Tonouchi M 2007 *Nat. Photonics* **1** 97
- [22] Liu G Z, Chang C, Qiao Z, Wu K J, Zhu Z, Cui G Q, Peng W Y, Tang Y Z, Li J, Fan C H 2019 *Adv. Funct. Mater.* **29** 1807862
- [23] Zhang Z Y, Yang G, Fan F, Zhong C Z, Yuan Y, Zhang X D, Chang S J 2021 *Anal. Chim. Acta* **1180** 338871
- [24] Sun Y W, Zhong J L, Zuo J, Zhang C L, Dan G 2015 *Acta Phys. Sin.* **64** 168701 (in Chinese) [孙怡雯, 钟俊兰, 左剑, 张存林, 但果 2015 物理学报 **64** 168701]
- [25] Pickwell E, Wallace V 2006 *J. Phys. D: Appl. Phys.* **39** R301

- [26] Liu G Z 2018 *Chin. Sci. Bull.* **63** 3864
- [27] Siegel P H 2004 *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.* **52** 2438
- [28] Zhu Z, Chang C, Shu Y S, Song B 2019 *J. Phys. Chem. Lett.* **11** 256
- [29] Wu K J, Qi C H, Zhu Z, Wang C L, Song B, Chang C 2020 *J. Phys. Chem. Lett.* **11** 7002
- [30] Wang K C, Yang L X, Wang S M, Guo L H, Ma J L, Tang J C, Bo W F, Wu Z, Zeng B Q, Gong Y B 2020 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **22** 9316
- [31] Li N, Peng D L, Zhang X J, Shu Y S, Zhang F, Jiang L, Song B 2021 *Nano Res.* **14** 40
- [32] Li Y M, Chang C, Zhu Z, Sun L, Fan C H 2021 *J. Am. Chem. Soc.* **143** 4311
- [33] Liu X, Qiao Z, Chai Y M, Zhu Z, Wu K J, Ji W L, Li D G, Xiao Y J, Mao L Q, Chang C 2021 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **118** 2015685118
- [34] Zhang J X, He Y, Liang S S, Liao X, Li T, Qiao Z, Chang C, Jia H B, Chen X W 2021 *Nat. Commun.* **12** 1
- [35] Zhu Z, Chen C, Chang C, Song B 2020 *ACS Photonics* **8** 781
- [36] Liu J, Miller W H, Paesani F, Zhang W, Case D A 2009 *J. Chem. Phys.* **131** 164509
- [37] Guillot B, Guissani Y 1997 *Phys. Rev. Lett.* **78** 2401
- [38] Praprotnik M, Janežič D, Mavri J 2004 *J. Phys. Chem. A* **108** 11056
- [39] Srivastava A, Malik S, Debnath A 2019 *Chem. Phys.* **525** 110396
- [40] Chen X W, Yuan M X, Guo H, Zhu Z 2020 *Chin. Phys. B* **29** 030505
- [41] Einstein A 1905 *Ann. Phys.* **17** 549
- [42] Rapaport D 1983 *Mol. Phys.* **50** 1151
- [43] Guo Y W, Qin J Y, Hu J H, Cao J H, Zhu Z, Wang C L 2020 *Nucl. Sci. Tech.* **31** 1
- [44] Zhu Z, Sheng N, Fang H P, Wan R Z 2016 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18** 30189
- [45] Zhu Z, Sheng N, Wan R Z, Fang H P 2014 *J. Phys. Chem. A* **118** 8936
- [46] Heyden M, Sun J, Funkner S, Mathias G, Forbert H, Havenith M, Marx D 2010 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **107** 12068
- [47] Glättli A, Daura X, Van Gunsteren W F 2003 *J. Comput. Chem.* **24** 1087
- [48] Soper A 2000 *Chem. Phys.* **258** 121
- [49] Kubo R 1966 *Rep. Prog. Phys.* **29** 255

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Relationship between hydrogen bond network dynamics of water and its terahertz spectrum*Duan Tong-Chuan¹⁾ Yan Shao-Jian¹⁾ Zhao Yan¹⁾ Sun Ting-Yu¹⁾Li Yang-Mei^{2)†} Zhu Zhi^{1)‡}

1) (*Key Laboratory of Optical Technology and Instrument for Medicine, Ministry of Education, College of Optical-Electrical and Computer Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China*)

2) (*Innovation Laboratory of Terahertz Biophysics, National Innovation Institute of Defense Technology, Beijing 100071, China*)

(Received 16 September 2021; revised manuscript received 27 September 2021)

Abstract

Water is the source of all life. The understanding of the terahertz absorption spectrum of water is the prerequisite for the application of terahertz technology to biomedicine. The choice of terahertz frequency is essential for achieving the biological effects of terahertz with high efficiency and low energy consumption. The complex hydrogen bond network of water possesses a broad terahertz absorption peak. Therefore, it is necessary to study the relation between the dynamics of the hydrogen bond network of water and its terahertz absorption spectrum. However, the research in this field is still lacking. Using molecular dynamics simulation methods, the terahertz absorption spectra of different water models at room temperature and pressure are studied in this work. Furthermore, taking the temperature as a variable, the dependence of the terahertz absorption spectrum of water on the strength of the hydrogen bond network is explored. It is found that rising temperature makes the terahertz absorption spectrum of the hydrogen bond network red-shift, indicating that the center frequency of the spectrum is strongly correlated with the strength of the hydrogen bond. Further studies show that there is a linear relationship between the hydrogen bond lifetime of water and the center frequency of vibration absorption peak of the hydrogen bond network. The underlying mechanism can be disclosed by imitating the hydrogen bonds in the hydrogen bond network as springs then using the spring oscillator model. These findings are conducive to understanding in depth the complex hydrogen bond network dynamics in water and promoting the study of terahertz biological effects.

Keywords: terahertz, water, hydrogen bond

PACS: 87.50.U–, 66.30.jj, 82.30.Rs

DOI: 10.7498/aps.70.20211731

* Project supported by the National Key R&D Program of China (Grant No. 2021YFA1200404), the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 11904231), the Sailing Program of Shanghai, China (Grant No. 19YF1434100), and the National Defense Technology Innovation Special Zone, China.

† Corresponding author. E-mail: sunberry1211@hotmail.com

‡ Corresponding author. E-mail: zhuzhi@usst.edu.cn



太赫兹散射式扫描近场光学显微镜中探针与样品互作用及其影响探究

张倬铖 王月莹 张晓秋艳 张天宇 许星星 赵陶 宫玉彬 魏彦玉 胡旻

Tip-sample interactions in terahertz scattering scanning near-field optical microscopy and its influences

Zhang Zhuo-Cheng Wang Yue-Ying Zhang Xiao-Qiu-Yan Zhang Tian-Yu Xu Xing-Xing Zhao Tao
Gong Yu-Bin Wei Yan-Yu Hu Min

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 248703 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211715

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211715>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

太赫兹散射式扫描近场光学显微镜中探针与样品互作用及其影响探究*

张倬铄¹⁾²⁾ 王月莹¹⁾²⁾ 张晓秋艳¹⁾²⁾ 张天宇¹⁾²⁾ 许星星¹⁾²⁾
赵陶¹⁾²⁾ 宫玉彬¹⁾²⁾ 魏彦玉¹⁾²⁾ 胡旻^{1)2)†}

1) (电子科技大学电子科学与工程学院, 太赫兹科学技术研究中心, 成都 610054)

2) (太赫兹技术教育部重点实验室, 成都 610054)

(2021 年 9 月 14 日收到; 2021 年 10 月 15 日收到修改稿)

太赫兹散射式扫描近场光学显微镜 (scattering-type scanning near-field optical microscopy, s-SNOM) 在生物纳米成像、太赫兹纳米光谱学、纳米材料成像以及极化激元的研究中有着广泛的应用前景. 原子力显微镜探针作为太赫兹 s-SNOM 的重要组成部分, 起着近场激发、探测、增强等关键作用. 但是在测量过程中, 探针与样品的相互作用会影响测量结果. 本文通过仿真和实验, 分别揭示了太赫兹 s-SNOM 中探针与样品相互作用对近场激发、近场探测以及太赫兹近场频谱的影响. 首先, 研究了探针激发的近场的波矢权重分布, 发现波矢主要集中在 10^5 cm^{-1} 量级, 与一般的太赫兹激元的波矢相差 2—3 个数量级, 这表明太赫兹近场很难激发太赫兹激元. 其次, 通过理论和实验研究, 发现金属针尖会干扰石墨烯圆盘结构的表面近场, 这表明太赫兹近场系统在探测结构的近场分布具有局限性; 最后研究了探针对近场频谱的影响, 发现探针长度和悬臂长度是影响近场频谱的重要参数, 可以通过增大探针长度或者悬臂长度的方法来减小探针对近场频谱的影响.

关键词: 探针-样品相互作用, 太赫兹近场光谱

PACS: 87.50.U-, 68.37.Uv

DOI: 10.7498/aps.70.20211715

1 引言

太赫兹散射式扫描近场光学显微镜 (scattering-type scanning near-field optical microscopy, s-SNOM) 是一种新兴的纳米分辨的成像设备, 能突破传统光学的衍射极限, 在太赫兹纳米光学成像、太赫兹纳米光谱学具有重要的应用^[1–5]. 太赫兹 s-SNOM 原理如图 1 所示, 太赫兹波聚焦到原子力显微镜 (atomic force microscope, AFM) 探针, 探针以频率 Ω 振动的轻敲模式工作, 探针周期振动可以对太赫兹波进行调制. 接收到调制的太赫兹波

后, 进行高阶谐波解调, 可以有效去除背景信号和噪声, 得到近场信号. 采用 AFM 探针逐点扫描, 可得到样品各点的近场信号, 实现近场纳米成像.

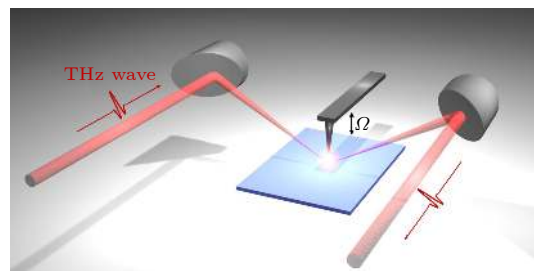


图 1 太赫兹 s-SNOM 示意图

Fig. 1. Schematic diagram of SNOM.

* 国家重点研发计划 (批准号: 2017YFA0701000, 2020YFA0714001)、国家自然科学基金 (批准号: 61988102, 61921002, 62071108) 和中央高校基本科研业务费专项资金 (批准号: ZYGX2020J003, ZYGX2020ZB007) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: hu_m@uestc.edu.cn

s-SNOM 的成像分辨率只跟探针的尖端尺寸相关, 与入射波的波长无关. 这使得 s-SNOM 能够突破传统光学成像的衍射极限, 获得与 AFM 媲美的纳米级分辨. 探针在近场成像中起着关键的激发、探测和增强作用, 主要由 4 种物理效应共同实现 [6]: 1) 偶极子效应, 是一种探针和样品之间的等离激元耦合效应; 2) 天线谐振效应, 光学天线的尺寸与入射波长相关而导致的谐振效应, 主要影响因素是入射波长和探针尺寸; 3) 等离子增强效应, 在入射场作用下, 自由电子在金属纳米结构附近形成强烈局域和增强的电磁场; 4) 避雷针效应, 是由物体外形突出结构或者尖端的奇异点引起局域表面电荷密度高度聚集而产生. 这些效应带来的探针与样品之间的相互作用, 不可避免地影响太赫兹 s-SNOM 测量的最终结果 [7–10]. 下文主要从近场激发、近场探测以及太赫兹近场频谱这三方面研究探针与样品之间的相互作用及其影响.

2 探针与样品相互作用及其影响

2.1 探针对近场激发的影响

探针是激发近场的一种重要方式, 起到波矢补偿的作用 [11]. 太赫兹波照射在探针上, 通过探针耦合激发成为近场, 把波矢较小的远场耦合成为波矢较大的近场. 但是, 探针对波矢范围的调节是有限的, 本文从理论上给出近场的波矢范围, 分析近场关于波矢的耦合权重分布 [12]. 为了方便研究, 把探针等效为点偶极子模型. 探针由以下参数表述: 探针半径 a 、探针与有效偶极子之间的距离 b (实验中大致满足 $b = 0.7a$), 探针在近场中的抖动频率为 Ω , 振幅 Δz , 因此, 探针与样品之间的距离可表示为: $z = b + \Delta z(1 - \cos \Omega t)$. 可以得到近场耦合权重:

$$\alpha \propto \langle q^2 e^{-2qz} \rangle_t, \quad (1)$$

其中, $\langle q^2 e^{-2qz} \rangle_t$ 表示 $q^2 e^{-2qz}$ 的时间平均值. 根据 (1) 式, 给出探针半径从 50—200 nm 的近场耦合权重. 如图 2(a) 所示, 近场耦合权重关于波矢非均匀分布, 主要集中在 10^5 cm^{-1} 数量级. 通过图 2(a) 得出, 探针调节波矢的范围主要跟探针的半径有关. 而不管是红外 s-SNOM 还是太赫兹 s-SNOM, 采用 AFM 探针测得的半径差别通常并不大 (约为几十纳米到百纳米), 因此通过探针耦合得到的近场波矢都在 10^5 cm^{-1} 量级. 比如, 1 THz 对应真空中的波矢大约在 33.3 cm^{-1} , 通过探针耦合成为近场之后波矢将增大 3 个数量级. 这意味着, 太赫兹 s-SNOM 对入射波具有较大的局域作用. 但是, 实际中太赫兹激元波矢很难达到 10^5 cm^{-1} 数量级.

以石墨烯为例, 图 2(b) 是石墨烯表面等离激元 (surface plasmon polaritons, SPP) 色散图和半径 100 nm 探针的近场耦合权重 (白色虚线), line 1 是光速线, line 2 是石墨烯 SPP 色散曲线. 石墨烯弛豫时间设置为 0.1 ps, 化学势设置为 0.5 eV. 可以看出, 在小于 5 THz 波段, 石墨烯 SPP 的波矢小于 10^4 cm^{-1} , 这时对应的近场耦合权重很小, 所以很难通过太赫兹 s-SNOM 去激发太赫兹波段的石墨烯 SPP. 除了石墨烯, 其他太赫兹激元材料也面临着同样的问题, 这就限制了太赫兹 s-SNOM 在激元研究中的应用. 相比于太赫兹波段, 红外波段激元的波矢更大, 更适合利用 s-SNOM 去激发, 相关红外激元材料的近场研究也更为广泛 [13–19]. 为解决太赫兹波段存在的这个问题, 需要极大地提高太赫兹激元的波矢, 而声学模式的石墨烯 SPP 正好满足该要求. Alonso-González 等 [1] 利用太赫兹 s-SNOM 实现了太赫兹激元的实空间成像, 观测到了声学模式的石墨烯 SPP 的干涉条纹.

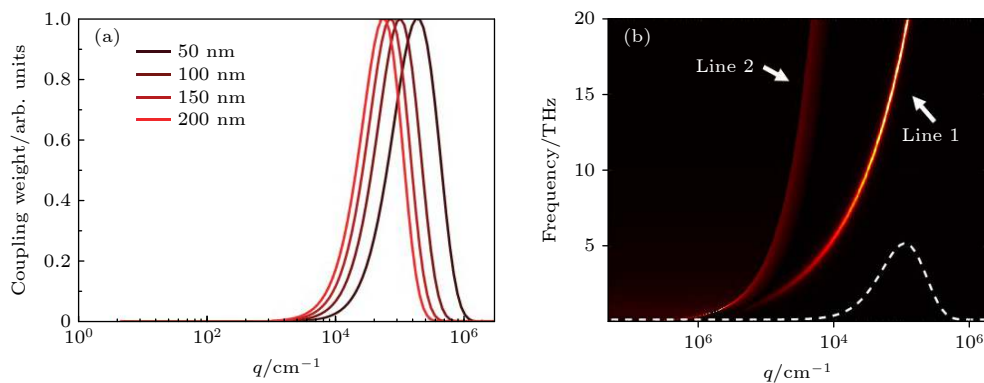


图 2 (a) 近场耦合权重; (b) 石墨烯色散曲线

Fig. 2. (a) Near-field coupling weight; (b) graphene dispersion curves.

2.2 探针对近场探测的影响

在太赫兹频段下,一般采用长金属探针提高 s-SNOM 的信噪比. 但当使用太赫兹 s-SNOM 去探测结构(比如太赫兹超表面)的近场分布时,金属探针会干扰样品本身的表面近场分布^[20,21]. 为了研究这一现象,设计了石墨烯圆盘结构,利用团队自主搭建的 0.1 THz 的 s-SNOM 进行近场测试. 石墨烯在太赫兹近场中的反射率很高^[22],因此石墨烯圆盘结构的谐振特性和金属圆盘结构类似,而且石墨烯只有原子层级厚度,可以避免近场边缘效应^[7]. 通过对比仿真和实验得到的石墨烯圆盘的近场分布,发现探针会对结构的近场分布形成干扰. 首先,采用时域有限差分法的全波仿真软件 CST,仿真得到石墨烯圆盘结构表面的电场分布. 仿真模型如图 3(a) 所示, P 偏振的太赫兹波以 30°(与水平面夹角)斜入射至直径为 10 μm 的石墨烯圆盘上,入射波频率为 0.1 THz,基底介电常数为 2,石墨烯的弛豫时间设置为 0.1 ps,化学势设置为 0.5 eV. 得到石墨烯圆盘的 $|E_z|$ 电场分布图,如图 3(b) 所示. 可以看出,石墨烯圆盘结构具有类似天线的谐振,电场分布为边缘增强. 由于在太赫兹 s-SNOM 中,主要起作用的是 E_z 电场(方向为探针轴向或者说面外方向),因此在仿真中只考虑面外方向的 E_z 电场^[21–24]. 由于模拟中太赫兹波为斜入射,因

此场分布左右是非对称的,左边稍强. 同样,入射波频率为 1 THz 时,石墨烯圆盘的 $|E_z|$ 电场分布如图 3(c) 所示,与 0.1 THz 的电场分布基本一致.

根据仿真结果,制备了石墨烯圆盘结构. 加工步骤如下: 将 CVD 生长的石墨烯通过湿法转移到带有 300 nm 氧化层的高阻硅基底,然后通过依次光刻和反应离子刻蚀得到石墨烯圆盘结构. 利用团队自主搭建的 0.1 THz 的 s-SNOM 对样片进行测试,得到了石墨烯圆盘结构的形貌图和一阶、二阶、三阶成像,如图 4 所示. 石墨烯圆盘的直径大约为 10 μm , AFM 形貌图与近场成像符合得很好. 而且相比于基底,石墨烯具有更高的近场强度,可以明显区分基底和石墨烯. 石墨烯材料在太赫兹近场中具有很高的反射率,这也与文献^[22]报道的结果一致. 但石墨烯圆盘结构的近场成像比较均匀,没有观测到图 3 所示的天线谐振效应和非对称的场分布. 分析认为,未探测到圆盘结构谐振效应主要是由于金属探针与样品相互作用的干扰. 在太赫兹近场的测量中,由于探针与样品相互作用掩盖了样品本身的谐振效应,测量的结果实质上是探针与样品的相互作用. 尽管如此,近场成像依然能分辨基底和石墨烯材料的区别,这是因为探针-基底的相互作用和探针-石墨烯的相互作用相比差别很大. 因此,太赫兹近场通常能对不同介电常数的材料实现纳米分辨^[25],但是对于结构谐振的测量却表现得比较乏力.

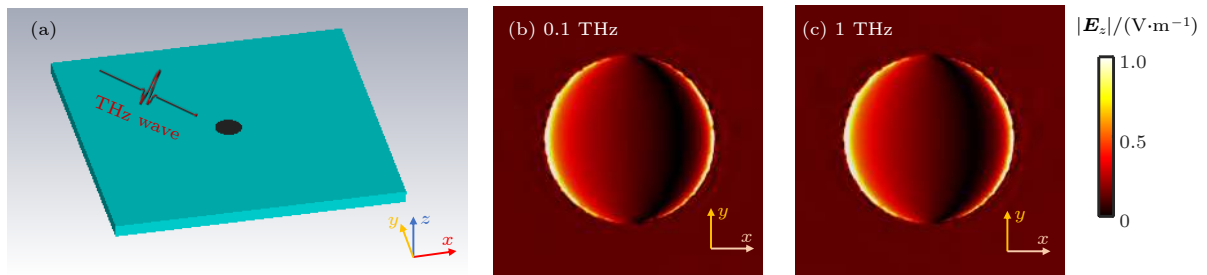


图 3 (a) 石墨烯圆盘结构的仿真模型示意图; (b), (c) 在 0.1 和 1 THz 石墨烯圆盘结构表面的 $|E_z|$ 分布图

Fig. 3. (a) Schematic diagram of simulation of graphene disk; (b), (c) electric field $|E_z|$ contour of graphene disk at 0.1 and 1 THz.

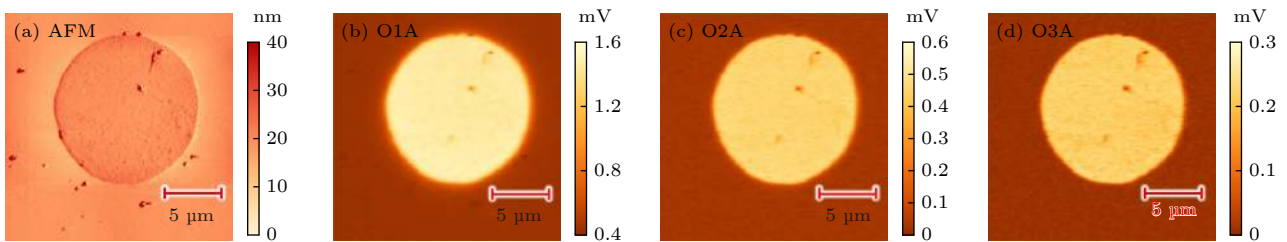


图 4 石墨烯圆盘结构的太赫兹近场成像 (a) 石墨烯圆盘的 AFM 形貌图; (b)–(d) 石墨烯圆盘的太赫兹近场一阶、二阶、三阶成像

Fig. 4. THz near-field imaging of graphene disk: (a) AFM topography of graphene disk; (b)–(d) THz near-field imaging of graphene disk with 1st, 2nd, 3rd harmonics.

2.3 探针对太赫兹近场频谱的影响

太赫兹 s-SNOM 除了可以实现纳米分辨的近场成像外, 还可进行太赫兹纳米光谱分析, 这也是太赫兹 s-SNOM 的重要研究方向. 太赫兹纳米光谱技术一般采用太赫兹时域光谱系统 (time-domain spectroscopy, TDS) 作为宽谱光源, 结合 AFM 组成 TDS s-SNOM. 前文提到, 为提高太赫兹 s-SNOM 的信噪比, 在实际应用中一般选用较长的金属探针. 虽然长探针的天线谐振效应可以增强近场信号, 但探针本身强烈的谐振效应会影响样品的纳米光谱 [26–29], 采用 CST 软件研究探针对近场频谱的影响. 首先, 仿真了 80–2000 μm 不同长度探针的谐振谱. 如图 5(c) 所示, 一束 s 偏振的太赫兹皮秒脉冲以平面波方式入射, 与水平面成 30° 夹角. 为与实验结果统一比较, 将实验测得的太赫兹远场信号, 导入 CST 软件中, 作为入射信号, 即为图 6(d) 中的 ref 信号. 为了缩短仿真时间, 探针尖端半径选用 200 nm, 虽然比实际情况稍大, 但是对仿真结果影响较小. 在探针尖端下方 200 nm 设置观测点, 得到不同长度探针的时域谱, 如图 5(a) 所示. 对时域信号做快速傅里叶变换 (fast Fourier transform, FFT), 得到不同长度探针的频域谱, 如图 5(b) 所示. 通过分析时域谱, 可以直观理解探针的谐振过程. 从图 5(a) 中 1000 μm 探针的时域谱可以明显看出, 时域谱由多次的信号组成, 各次信号又由两个脉冲信号叠加. 太赫兹脉冲照射在探针上, 可以分别在探针的顶端和底端激发近场, 然后

分别沿着探针以 Sommerfeld 波形式接近光速来回传播, 这就形成了两个脉冲信号叠加的多次信号. 探针顶端先激发, 形成第 1 个脉冲信号; 底端后激发, 形成第 2 个脉冲信号. 两个激发点的时延差为: $t_1 = L(1 - \sin \theta)/c$, 其中 L 为探针长度, θ 为入射角, c 为真空中光速. 因此随着 L 的增大, t_1 增大, 两个脉冲信号逐渐分开. 两个脉冲信号叠加的信号沿着探针表面来回传播, 形成了多次信号, 相隔的时延差为 $t_2 = 2L/c$, 因此随着 L 的增大, t_2 也增大, 各次信号逐渐分开. 从图 5(b) 可以看到, 不同长度探针的频谱差别很大, 这对分析近场频谱带来极大的干扰, 而且很难用数值方法消除探针的影响. 为了避免探针对近场频谱的干扰, Moon 等 [30,31] 加工了大于 4 mm 的长探针用以太赫兹纳米光谱的研究, 这样各次信号及其脉冲信号在时域谱上可以很容易分开, 就可以单独截取一个脉冲信号进行 FFT, 得到的近场频谱受到探针的影响较小.

另外值得注意的是, 虽然图 5 中仿真了多种长度探针的近场光谱, 但是与实验中使用的 80 μm 探针的近场光谱仍然差别很大. 因为实际使用的探针带有金属悬臂, 而探针的悬臂同样会影响探针频谱 [9,32]. 分别对不同悬臂长度探针的谐振频谱进行仿真, 仿真模型如图 6(c), 在图 5(c) 仿真模型基础上增加了悬臂, 悬臂长度为 100–500 μm , 探针长度为 80 μm . 仿真得到不同悬臂长度探针的时域谱和频域谱, 如图 6(a) 和图 6(b) 所示, 可以看出, 悬臂会影响探针的谐振. 当悬臂长度为 200 μm 时,

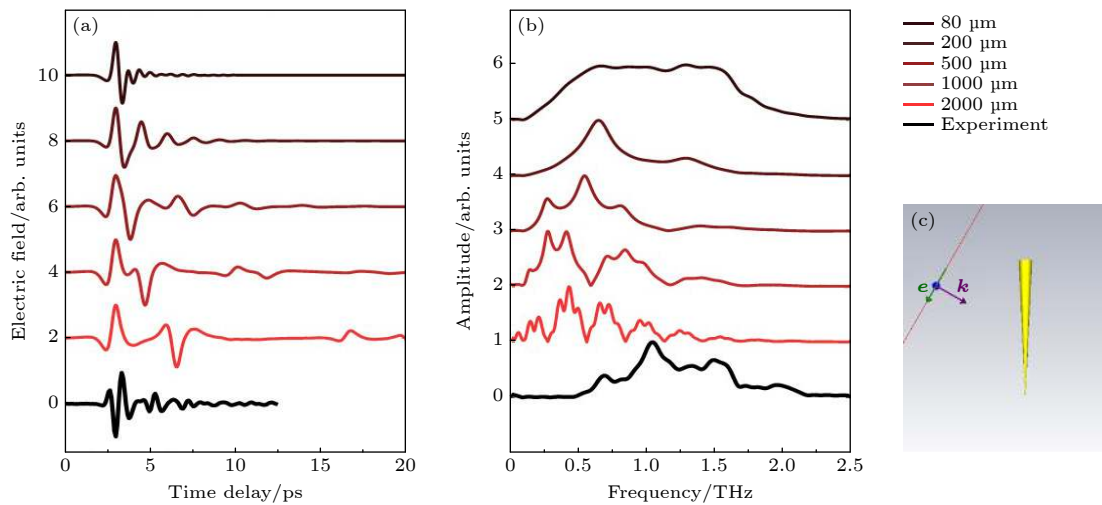


图 5 不同长度探针的仿真结果 (a) 时域谱; (b) 频域谱; (c) 仿真模型

Fig. 5. Simulation results of tips of different length: (a) Time domain signal; (b) frequency domain signal; (c) schematic diagram of simulation.

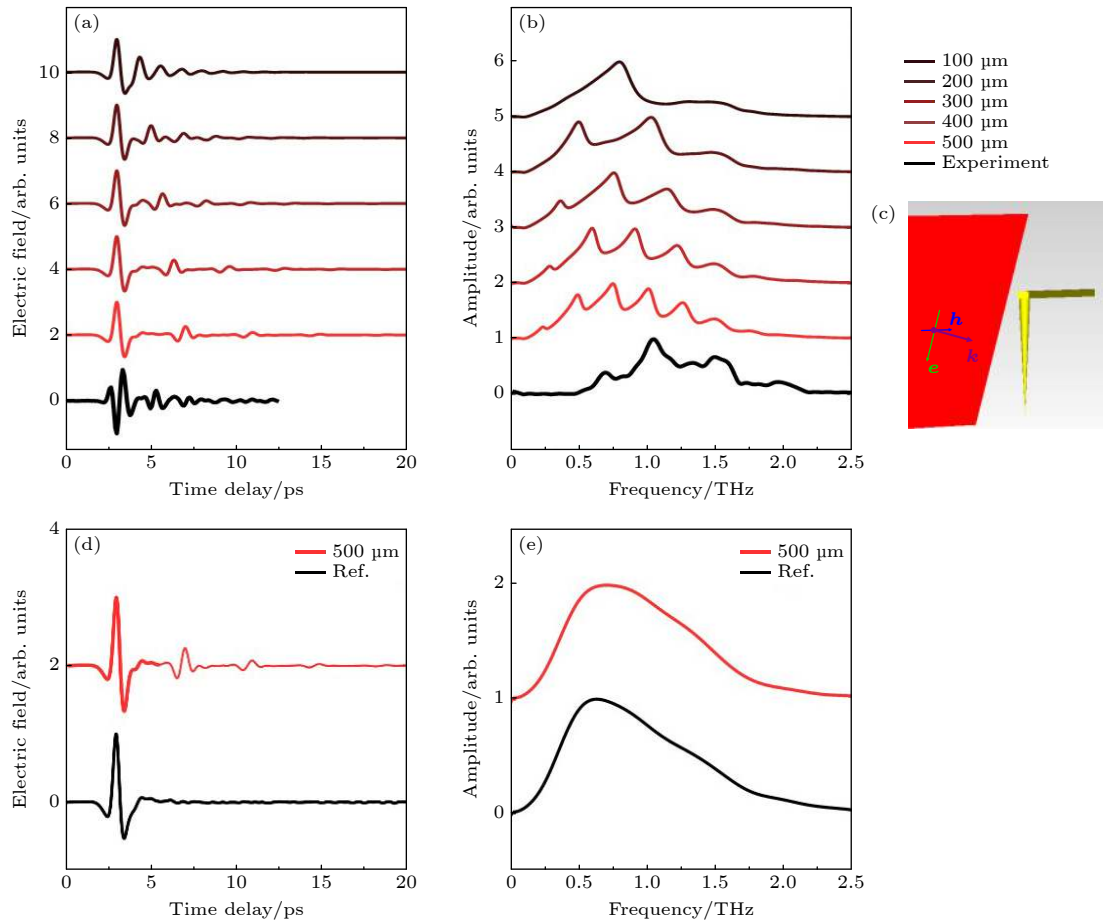


图6 不同长度悬臂的探针的仿真结果 (a) 时域谱; (b) 频域谱; (c) 仿真模型; (d) 长悬臂探针的时域谱; (e) 长悬臂探针的频域谱
Fig. 6. Simulation results of tips of different cantilever length: (a) Time domain signal; (b) frequency domain signal; (c) schematic diagram of simulation; (d) time domain signal of long cantilever tip; (e) frequency domain signal of long cantilever tip.

实验和仿真结果比较接近. 分析时域谱图 6(a) 分析得出, 在仿真模型中加入悬臂后仍然有多次信号, 但是各次信号只有 1 个脉冲信号. 通过增大悬臂长度, 可以将各次信号从时域上分开. 单独截取 500 μm 悬臂的 1 个脉冲信号进行 FFT, 如图 6(d) 和图 6(e) 所示, 得到的近场频谱和入射波频谱比较接近, 可以很好地去除探针对近场频谱的影响.

3 总结

本文分别从近场激发、近场探测和太赫兹近场光谱这三个方面, 对太赫兹 s-SNOM 中探针与样品相互作用及其影响进行了系统性的研究, 这对太赫兹近场光学研究具有指导意义. 在近场激发方面, 太赫兹 s-SNOM 激发的近场波矢在 10^5 cm^{-1} 量级, 与一般太赫兹激元的波矢相差较大. 如果要利用探针激发太赫兹激元, 可以设计结构或者其他方法来增大太赫兹激元的波矢 (比如石墨烯声学等离子激

元^[1]), 也可以适当增大探针的尖端半径来减小探针激发的波矢 (会牺牲一定的分辨率), 最终使得探针激发的波矢和太赫兹激元的波矢实现匹配. 在近场探测方面, 通过理论和实验研究, 发现金属探针会干扰石墨烯圆盘结构的表面近场, 这表明太赫兹 s-SNOM 在探测结构的近场分布具有局限性. 在实际应用中, 太赫兹近场能分辨不同介电常数样品, 这也是太赫兹近场十分重要的应用场景. 在太赫兹近场频谱方面, 由于探针对近场频谱的干扰, 这在很大程度上限制了太赫兹纳米光谱学的发展; 可以通过使用较长的音叉式探针 (文献 [31] 中探针长度大于 4 mm), 或者使用长悬臂探针 (500 μm 以上), 从时域上分离近场的各次反射信号来减小探针对近场频谱的干扰.

参考文献

- [1] Alonso-Gonzalez P, Nikitin A Y, Gao Y, Woessner A, Lundberg M B, Principi A, Forcellini N, Yan W, Velez S,

- Huber A J, Watanabe K, Taniguchi T, Casanova F, Hueso L E, Polini M, Hone J, Koppens F H L, Hillenbrand R 2017 *Nat. Nanotechnol.* **12** 31
- [2] Soltani A, Kuschewski F, Bonmann M, Generalov A, Vorobiev A, Ludwig F, Wiccha M M, Cibiraite D, Walla F, Winnerl S, Kehr S C, Eng L M, Stake J, Roskos H G 2020 *Light Sci. Appl.* **9** 97
- [3] Stinson H T, Sternbach A, Najera O, Jing R, McLeod A S, Shusar T V, Mueller A, Anderegg L, Kim H T, Rozenberg M, Basov D N 2018 *Nat. Commun.* **9** 1
- [4] Yang Z, Tang D, Hu J, Tang M, Zhang M, Cui H L, Wang L, Chang C, Fan C, Li J, Wang H 2020 *Small* **17** 2005814
- [5] Shigekawa H, Yoshida S, Takeuchi O 2014 *Nat. Photonics* **8** 815
- [6] McLeod A S, Kelly P, Goldflam M D, Gainsforth Z, Westphal A J, Dominguez G, Thiemens M H, Fogler M M, Basov D N 2014 *Phys. Rev. B* **90** 085136
- [7] Babicheva V E, Gamage S, Stockman M I, Abate Y 2017 *Opt. Express* **25** 23935
- [8] Chen X, Liu X, Guo X, Chen S, Hu H, Nikulina E, Ye X, Yao Z, Bechtel H A, Martin M C, Carr G L, Dai Q, Zhuang S, Hu Q, Zhu Y, Hillenbrand R, Liu M, You G 2020 *ACS Photonics* **7** 687
- [9] Mooshammer F, Plankl M, Siday T, Zizlsperger M, Sandner F, Vitalone R, Jing R, Huber M A, Basov D N, Huber R 2021 *Opt. Lett.* **46** 3572
- [10] Zhang Z, Hu M, Zhang X, Wang Y, Zhang T, Xu X, Zhao T, Wu Z, Zhong R, Liu D, Wei Y, Gong Y, Liu S 2021 *Appl. Phys. Express* **14** 102004
- [11] Zayats A V, Smolyaninov, I I 2003 *J. Opt. A-Pure and Appl. Op.* **5** S16
- [12] Fei Z, Andreev G O, Bao W, Zhang L M, McLeod A S, Wang C, Stewart M K, Zhao Z, Dominguez G, Thiemens M, Fogler M M, Tauber M J, Castro-Neto A H, Lau C N, Keilmann F, Basov D N 2011 *Nano Lett.* **11** 4701
- [13] Fei Z, Rodin A S, Andreev G O, Bao W, McLeod A S, Wagner M, Zhang L M, Zhao Z, Thiemens M, Dominguez G, Fogler M M, Castro Neto A H, Lau C N, Keilmann F, Basov D N 2012 *Nature* **487** 82
- [14] Fei Z, Goldflam M D, Wu J S, Dai S, Wagner M, McLeod A S, Liu M K, Post K W, Zhu S, Janssen G C A M, Fogler M M, Basov D N 2015 *Nano Lett.* **15** 8271
- [15] Luo W, Cai W, Xiang Y, Wu W, Shi B, Jiang X, Zhang N, Ren M, Zhang X, Xu J 2017 *Adv. Mater.* **29** 1701083
- [16] Duan J, Capote-Robayna N, Taboada-Gutierrez J, Alvarez-Perez G, Prieto I, Martin-Sanchez J, Nikitin A Y, Alonso-Gonzalez P 2020 *Nano Lett.* **20** 5323
- [17] Zhang Y, Hu C, Lyu B, Li H, Ying Z, Wang L, Deng A, Luo X, Gao Q, Chen J, Du J, Shen P, Watanabe K, Taniguchi T, Kang J H, Wang F, Zhang Y, Shi Z 2020 *Nano Lett.* **20** 2770
- [18] Venuthurumilli P K, Wen X L, Iyer V, Chen Y P, Xu X F 2019 *ACS Photonics* **6** 2492
- [19] Gerber J A, Berweger S, O'Callahan B T, Raschke M B 2014 *Phys. Rev. Lett.* **113** 055502
- [20] Carney P S, Deutsch B, Govyadinov A A, Hillenbrand R 2012 *ACS Nano* **6** 8
- [21] Duan J H, Chen J N 2019 *Acta Phys. Sin.* **68** 110701 (in Chinese) [段嘉华, 陈佳宁 2019 物理学报 **68** 110701]
- [22] Zhang J, Chen X, Mills S, Ciavatti T, Yao Z, Mescall R, Hu H, Semenenko V, Fei Z, Li H, Perebeinos V, Tao H, Dai Q, Du X, Liu M 2018 *ACS Photonics* **5** 2645
- [23] Ahn J S, Kihm H W, Kihm J E, Kim D S, Lee K G 2009 *Opt. Express* **17** 2280
- [24] Neuman T, Alonso-González P, Garcia-Etxarri A, Schnell M, Hillenbrand R, Aizpurua J 2015 *Laser Photonics Rev.* **9** 637
- [25] Cvitkovic A, Ocelic N, Hillenbrand R 2007 *Opt. Express* **15** 8550
- [26] Maissen C, Chen S, Nikulina E, Govyadinov A, Hillenbrand R 2019 *ACS Photonics* **6** 1279
- [27] Siday T, Hale L L, Hermans R I, Mitrofanov O 2020 *ACS Photonics* **7** 596
- [28] Mastel S, Lundeborg M B, Alonso-Gonzalez P, Gao Y, Watanabe K, Taniguchi T, Hone J, Koppens F H L, Nikitin A Y, Hillenbrand R 2017 *Nano Lett.* **17** 6526
- [29] Siday T, Natrella M, Wu J, Liu H, Mitrofanov O 2017 *Opt. Express* **25** 27874
- [30] Moon K, Park H, Kim J, Do Y, Lee S, Lee G, Kang H, Han H 2015 *Nano Lett.* **15** 549
- [31] Moon K, Do Y, Park H, Kim J, Kang H, Lee G, Lim J H, Kim J W, Han H 2019 *Sci. Rep.* **9** 169158
- [32] Wang Y Y, Hu M, Zhang Z C, Zhang T Y, Gong S, Wang W, Liu S G 2019 *44th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (IRMMW-THz)* Maison de la Chimie, France, September 1–6, 2019 pp1,2

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Tip-sample interactions in terahertz scattering scanning near-field optical microscopy and its influences^{*}

Zhang Zhuo-Cheng¹⁾²⁾ Wang Yue-Ying¹⁾²⁾ Zhang Xiao-Qiu-Yan¹⁾²⁾
 Zhang Tian-Yu¹⁾²⁾ Xu Xing-Xing¹⁾²⁾ Zhao Tao¹⁾²⁾
 Gong Yu-Bin¹⁾²⁾ Wei Yan-Yu¹⁾²⁾ Hu Min^{1)2)†}

1) (*Terahertz Science and Technology Research Center, School of Electronic Science and Engineering,
 University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China*)

2) (*Key Laboratory of Terahertz Technology, Ministry of Education, Chengdu 610054, China*)

(Received 14 September 2021; revised manuscript received 15 October 2021)

Abstract

Terahertz scattering scanning near-field optical microscopy (s-SNOM), as an important means to break through the limits of conventional optical diffraction, can achieve super-resolution imaging on a nanoscale and has a wide range of applications in biological nano-imaging, terahertz nano-spectroscopy, nanomaterials imaging, and the study of polarized excitations. As an important component of the terahertz s-SNOM, the atomic force microscope tip plays a key role in implementing the near-field excitation, detection, and enhancement. However, the tip-sample interaction can greatly affect the results. In this paper, the effects of tip-sample interaction on near-field excitation, near-field detection, and terahertz near-field spectrum in terahertz s-SNOM are revealed through simulations and experiments. First, the wave vector coupling weight of the near field excited by the tip is investigated, and it is found that the wave vector is concentrated mainly on the order of 10^5 cm^{-1} , which differs from that of the general terahertz excitations by 2 to 3 orders of magnitude, indicating that the terahertz near field is difficult to excite terahertz excitations. Secondly, through theoretical and experimental studies, it is found that the metal tip interferes with the surface near-field of the graphene disk structure, which indicates the limitations of the terahertz s-SNOM in probing the near-field distribution of the structure. Finally, the influence of the tip on the near-field spectrum is studied. It is found that the tip length and cantilever length are important parameters affecting the near-field spectrum, and the influence of the tip on the near-field spectrum can be reduced by increasing the tip length or cantilever length.

Keywords: tip-sample interactions, terahertz near-field spectrum

PACS: 87.50.U–, 68.37.Uv

DOI: 10.7498/aps.70.20211715

^{*} Project supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant Nos. 2017YFA0701000, 2020YFA0714001), the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 61988102, 61921002, 62071108), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities of Ministry of Education of China (Grant Nos. ZYGX2020J003, ZYGX2020ZB007).

[†] Corresponding author. E-mail: hu_m@uestc.edu.cn



太赫兹GaAs光电导天线阵列辐射特性

闫志巾 施卫

Radiation characteristics of terahertz GaAs photoconductive antenna arrays

Yan Zhi-Jin Shi Wei

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 248704 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211210

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211210>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

太赫兹 GaAs 光电导天线阵列辐射特性*

闫志巾 施卫†

(西安理工大学应用物理系, 西安 710048)

(2021 年 6 月 29 日收到; 2021 年 7 月 21 日收到修改稿)

GaAs 光电导天线是太赫兹电磁波的重要辐射源之一, 天线阵列可以提高 THz 波的辐射强度, 因而光电导天线及阵列一直以来备受瞩目. 本文采用 CST Microwave Studio 软件对光电导天线阵列辐射太赫兹电磁波的特性进行仿真计算. 根据电流脉冲模型计算了激光入射到 GaAs 光电导天线时产生的脉冲光电流, 并作为激励源对光电导天线的辐射性能进行仿真计算, 分析了天线结构和衬底材料对辐射太赫兹波的影响. 在此基础上计算了 GaAs 光电导天线阵列辐射太赫兹波的远场辐射. 仿真结果表明: 光电导天线阵列辐射太赫兹波的方向性更强, 主波瓣宽度减小, 其远场辐射符合电场叠加的倍数关系. 研制了 1×2 GaAs 光电导天线阵列, 实验测试结果与仿真结论相一致, 为制备多阵元太赫兹光电导天线阵列奠定了理论和实验基础.

关键词: 太赫兹, 电磁波, 光电导天线, 天线阵列**PACS:** 87.50.U-, 72.20.-i, 87.55.Gh**DOI:** 10.7498/aps.70.20211210

1 引言

太赫兹 (terahertz, THz) 波是指频率从 0.1—10 THz、相应的波长在 3 mm 到 30 μm 范围内、介于毫米波与红外光之间的电磁波^[1–5], 具有辐射频谱宽、光子能量低、光谱分辨能力高、穿透性强等优势, 因而被广泛应用于卫星通信、雷达成像、安全检测、生化检查、材料表征等众多领域^[6–10]. 光电导天线作为一种常用的 THz 电磁波辐射源^[11], 辐射性能稳定, 是目前产生 THz 电磁波的重要方法之一, 已经在 THz 时域光谱 (THz time-domain spectroscopy, THz-TDS) 系统中得到了广泛应用. 提高 THz 脉冲的辐射强度一直是业界普遍关注的热点问题, 光电导天线阵列是提高 THz 波辐射强度的方法之一. 近年来, Awad 等^[12]、Tiedje 等^[13]和 Yang 等^[14]从制备工艺、衬底材料、天线结构及

阵元数目等众多因素出发, 通过实验的方法研究光电导天线阵列辐射 THz 波的特性. Awad 等^[12]设计的 14 元天线阵列的辐射功率只比单个光电导天线增加了 30%, Knotts 等^[15]的实验中一个 2 元天线阵列的辐射功率为单个光电导天线的 1.5 倍. 这些实验中天线阵列的辐射功率没有随阵元数目按比例增加, 未达到理论预期值. 为了分析影响天线阵列辐射功率的原因, 进一步探究辐射机理, 需要对光电导天线进行仿真研究. 本文对麦克斯韦方程组的积分方程进行离散处理, 通过建立 Yee 网格, 采用完全匹配层吸收边界条件^[16–18], 利用 CST Microwave Studio (MWS) 软件, 根据时域有限积分方法^[19,20](finite integration technique, FIT) 对光电导天线及阵列辐射 THz 电磁波的特性进行仿真研究, 该工作对光电导天线的设计和分析具有一定的指导意义, 为多阵元光电导天线阵列的研究奠定了理论和实验基础.

* 国家重点研发计划 (批准号: 2017YFA0701005)、国家自然科学基金 (批准号: 51807161)、强脉冲辐射环境模拟与效应国家重点实验室 (批准号: SKLIPR1812)、中国博士后科学基金 (批准号: 2018M633547) 和陕西高校青年创新团队 (批准号: 21JP084) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: swshi@mail.xaut.edu.cn

2 激励源的计算理论模型

对激励源的选择是采用 FIT 方法分析 THz 电磁场的一个非常重要的问题. 按照光电导天线的工作原理, 需要选择电流作为 CST MWS 仿真的激励源. 本文首先用解析法计算激光入射到 GaAs 光电导天线时产生的脉冲光电流, 然后将该电流作为激励源, 在偶极天线两电极间馈电, 利用 CST MWS 对光电导 THz 辐射源进行仿真计算.

光电导天线的结构示意图如图 1 所示^[21]. 天线两电极间加载偏置电压 U_b , 天线上产生的偏置电场为 E_b , 当触发光垂直入射到光电导天线的表面时, GaAs 衬底表面产生光生载流子, 根据电流瞬时模型^[21], 载流子在偏置电场 E_b 的作用下加速运动, 在天线中间形成增大的电流; 同时由于载流子的复合作用, 以及载流子漂移形成的内建电场产生的屏蔽作用, 光电流迅速减小, 形成电流的振荡, 振荡的电流向外辐射电磁波. 天线的远场辐射 $E_{\text{THz}}(t)$ 可以表示为^[22-24]

$$E_{\text{THz}}(t) = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0 c^2} \frac{A}{z} \frac{\partial}{\partial t} J_s(t). \quad (1)$$

其中 A 为天线面积, $J_s(t)$ 为表面电流密度, z 为场点到天线中心的距离.

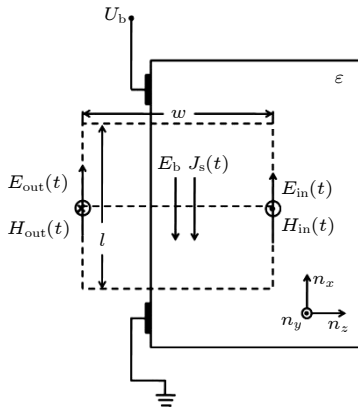


图 1 光电导天线示意图

Fig. 1. Schematic diagram of photoconductive antenna.

光生电流随时间的变化可以用图 1 所示的光电导天线模型来分析, 光生电流分布在 GaAs 衬底的表面, 根据欧姆定律, 表面电流密度 $J_s(t)$ 可表示为

$$J_s(t) = \sigma(t) [E_b + E_{\text{in}}(t)], \quad (2)$$

其中 $\sigma(t)$ 是电导率, $E_{\text{in}}(t)$ 是光生电流在衬底内部产生的电场强度.

根据麦克斯韦方程组和界面上的边界条件, 可以得到表面电流密度 $J_s(t)$ 和内部电场 $E_{\text{in}}(t)$ 的关系:

$$J_s(t) = -\frac{1 + \sqrt{\epsilon}}{\eta_0} E_{\text{in}}(t), \quad (3)$$

其中 ϵ 是衬底 GaAs 材料的介电常数, η_0 为自由空间中的波阻抗或真空阻抗. 由 (2) 式和 (3) 式可以得到内部电场 $E_{\text{in}}(t)$ 与偏置电场 E_b 的关系:

$$E_{\text{in}}(t) = -\frac{\sigma(t)\eta_0}{\sigma(t)\eta_0 + (1 + \sqrt{\epsilon})} E_b. \quad (4)$$

由 (2) 式和 (4) 式得到表面电流密度 $J_s(t)$ 与偏置电场 E_b 的关系, 表面电流密度可以进一步表示为

$$J_s(t) = \frac{(1 + \sqrt{\epsilon})\sigma(t)}{\sigma(t)\eta_0 + (1 + \sqrt{\epsilon})} E_b. \quad (5)$$

电导率 $\sigma(t)$ 成为描述光生电流的关键, 它是载流子浓度 $n(t)$ 和迁移率 $\mu(t)$ 的函数, 由于电子的贡献远大于空穴的贡献, 这里只考虑电子的作用:

$$\sigma(t) = n(t)\mu(t)e. \quad (6)$$

由 GaAs 内部载流子的动力学行为, 根据电子在外电场作用下的运动方程, 可以得到瞬态迁移率 $\mu(t)$ 随着时间的改变而变化的函数关系式^[25]:

$$\mu(t) = \frac{e\tau_e}{m^*} \left[1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_e}\right) \right]. \quad (7)$$

其中, τ_e 为动量弛豫时间, 也就是当载流子在电场的作用下开始做漂移运动时, 连续发生两次散射所需的平均时间, 对低温生长的 GaAs 为 10—30 fs.

载流子浓度 $n(t)$ 可用如下微分方程表示:

$$\frac{dn(t)}{dt} = -\frac{n(t)}{\tau_c} + G(t). \quad (8)$$

(8) 式右侧的第 1 项表示由于复合引起载流子的减少项, 其中 τ_c 为载流子寿命, 第 2 项 $G(t)$ 表示载流子产生率, 是由于光激发引起载流子的增加项.

载流子产生率 $G(t)$ 正比于激发激光的光强, 由于激光光斑覆盖整个天线两极之间的面积, 可以认为电极间隙均匀照射, 因此不考虑激光面分布, 可以将激光描述为按时间分布的高斯光束:

$$I(t) = I_0 \exp\left(-\frac{t^2}{\tau_0^2}\right), \quad (9)$$

其中 τ_0 是激光脉宽. 将 (9) 式代入 (8) 式可得

$$\frac{dn(t)}{dt} = -\frac{n(t)}{\tau_c} + \frac{(1-R)\alpha}{h\nu} I_0 \exp\left[-\frac{(t-t_0)^2}{\tau_0^2}\right], \quad (10)$$

其中 R 是反射率, α 是吸收系数, $h\nu$ 是光子能量, t_0 表示激光的峰值位置. 对 (10) 式积分可得到载

流子浓度 $n(t)$:

$$n(t) = \frac{(1-R)\alpha}{h\nu} I_0 \frac{\tau_0 \sqrt{\pi}}{2} \exp \left[-\frac{t_0^2}{\tau_0^2} + \frac{(2t_0\tau_c + \tau_0^2)^2}{4\tau_0^2\tau_c^2} \right] \times \left[\operatorname{erf} \left(\frac{t}{\tau_0} - \frac{2t_0\tau_c + \tau_0^2}{2\tau_0\tau_c} \right) - \operatorname{erf} \left(-\frac{2t_0\tau_c + \tau_0^2}{2\tau_0\tau_c} \right) \right] \exp \left(-\frac{t}{\tau_c} \right), \quad (11)$$

其中误差函数 $\operatorname{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x \exp(-u^2) du$.

当光生载流子寿命为 0.3 ps, 激光脉宽为 80 fs, 计算光激发载流子浓度的结果如图 2 所示. 根据 (5) 式计算激光激发 GaAs 光电导天线产生的电流, 结果如图 3 所示, 以该电流作为激励源对光电导天线及阵列辐射 THz 波的特性进行仿真计算.

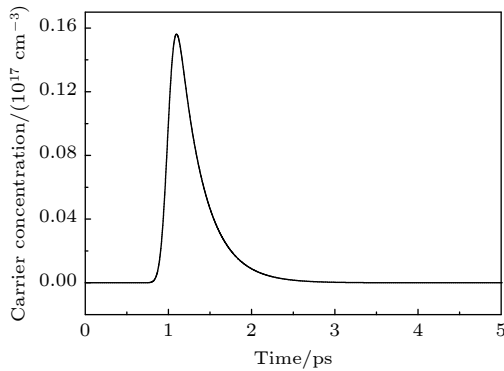


图 2 光激发载流子浓度

Fig. 2. Concentration of photo induced carriers.

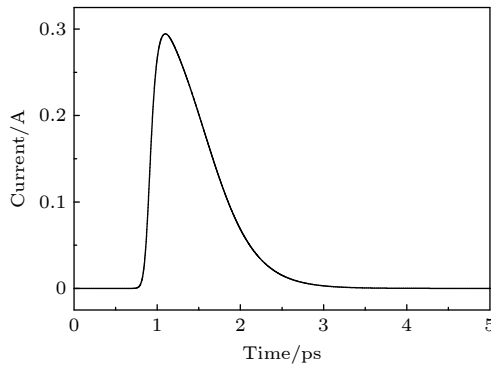


图 3 电流随时间关系曲线

Fig. 3. Current vs. time curve.

3 光电导天线的仿真

3.1 天线结构的影响

单个偶极子天线模型如图 4 所示, 天线中心偶极部分的电极宽度和长度均为 30 μm , 两极间隙

为 30 μm . 两侧的金属微带传输线可以将电源和电极连接并传导天线偶极辐射时产生的热量, 长度为 250 μm , 宽度为 30 μm .

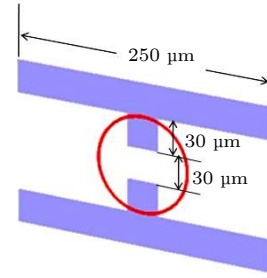


图 4 偶极天线示意图

Fig. 4. Schematic diagram of dipole antenna.

天线采用离散端口激励方式, 由天线两极间隙馈电, 以图 3 所示的激光激发 GaAs 光电导天线产生的电流作为输入的激励信号, 天线的 S 参数 (即输入反射系数) 如图 5 所示, 其中黑色实线表示包含微带传输线在内的整个天线的 S 参数, 可以看出, 在 0.34, 1.17 及 2.12 THz 处出现了多个谷值, 说明在这些频率处天线对输入信号的反射比较低, 即辐射效率较高, 2.12 THz 处的辐射效率最高. 红色虚线表示天线偶极部分 (图 4 红色圆环内的部分) 的 S 参数, 与整个天线的 S 参数相比, 天线偶极部分的 S 参数只有 1 个谷值, 出现在接近 1 THz 的位置. 比较两个结果发现, 含有微带传输线的天线峰值增多, 辐射频率的范围比只考虑偶极部分天线的频谱更宽. 包含微带传输线的天线在 1 THz 时的电场分布如图 6 所示, 由于微带传输线的尺寸与该频率 THz 波的波长相当, 在微带传输线上出现了明显的振荡分布. 以上分析说明微带传输线对天线的辐射有很大影响, 是天线结构的重要组成部分.

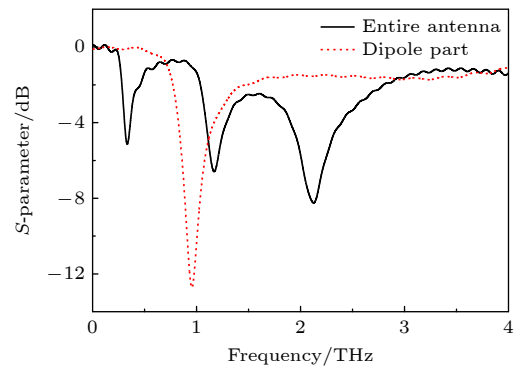


图 5 天线 S 参数

Fig. 5. S -parameter of antenna.

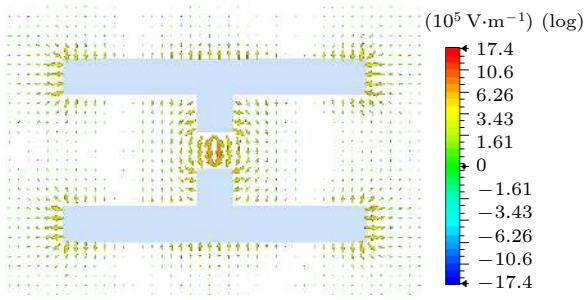


图 6 天线上的电场分布 (1 THz)

Fig. 6. Electric field distribution around the antenna (1 THz).

3.2 衬底的影响

不考虑光电导天线衬底材料的影响时, 光电导天线在 1 THz 的远场辐射三维方向图和 E 面电场分布图如图 7 和图 8 所示, 在 0—3 THz 的频率范围内, 天线的三维方向图相类似, 均为偶极子天线的面包圈结构.

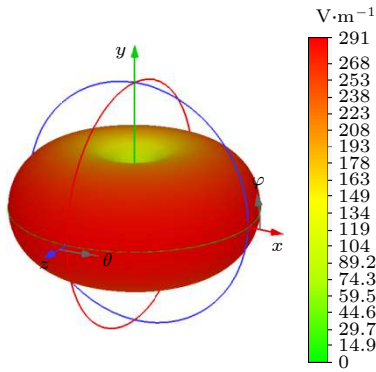


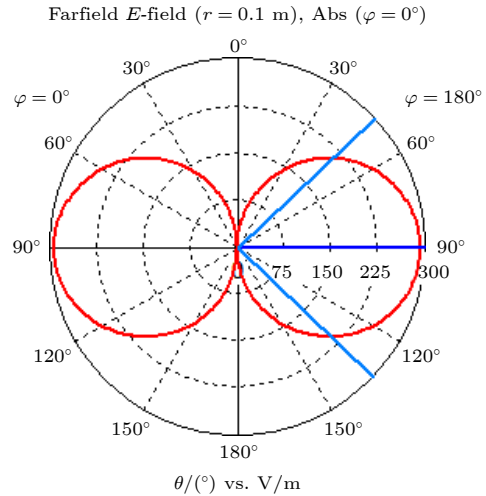
图 7 无衬底时天线远场辐射的三维方向图 (1 THz)

Fig. 7. Three-dimensional pattern of far-field radiation of antenna without a substrate (1 THz).

用 GaAs 作为光电导天线的衬底材料时, 其远场辐射的三维方向图如图 9 所示, 可以看到, 考虑衬底材料后, 光电导天线远场辐射的三维方向图与频率有关, 在不同频率时方向图有较大的差异, 在较低频率 0.3 THz 时, 天线的三维方向图与偶极子天线的面包圈结构相似, 1 THz 时天线的方向图与偶极辐射的方向图不同, 已经不再是面包圈式的结构. 随着频率的增大, 三维方向图的结构越来越复杂, 天线辐射形成多个波瓣.

图 10 是以 GaAs 作为衬底材料时, 光电导天线在 E 面的远场辐射方向图, 衬底位于 z 轴正方向, 激光从 z 轴负方向入射, 沿 z 轴正方向太赫兹辐射场强明显高于其他方向, 说明 GaAs 衬底材料对

光电导天线辐射 THz 波的影响很大, 有助于提高辐射的方向性.

图 8 无衬底时天线 E 面电场分布方向图 (1 THz)Fig. 8. Electric field distribution pattern on the E surface of antenna without a substrate (1 THz).

4 光电导天线阵列的仿真

采用 CST MWS 对光电导天线阵列辐射太赫兹波进行仿真计算. 由图 4 所示的偶极天线构成的 2×2 天线阵列示意图如图 11 所示, 每个偶极天线的电极间距 d 为 $30 \mu\text{m}$, 相邻两个偶极天线中心之间的距离 D 为 $300 \mu\text{m}$, 衬底材料为 GaAs. 在 4 个阵元的间隙输入图 3 所示的激励信号, 在加载激励信号的阵元数分别为 1, 2, 4 的情况下, 垂直于天线平面中心轴上的电场随时间变化曲线如图 12 所示, 分析该结果可知, 2 个阵元加载激励信号时, 天线阵列辐射 THz 波的电场强度是单个天线的 2 倍; 4 个阵元加载激励信号时, 天线阵列辐射 THz 波的电场强度是单个天线的 4 倍, 说明天线阵列远场辐射符合电场叠加的倍数关系, 即 $E = nE_0$.

天线阵列辐射 THz 波的远场辐射三维方向图和 E 面电场分布方向图如图 13 和 14 所示. 可以看到, 随着频率的增大, 天线阵列辐射形成的波瓣数比单个天线的更多; 天线的主波瓣在垂直天线平面的中心轴方向, 与单个天线相比, 光电导天线阵列辐射 THz 波的主波瓣宽度变窄, 方向性增强. 说明天线阵列不仅可以提高辐射的电场强度, 而且还可以提高辐射的方向性.

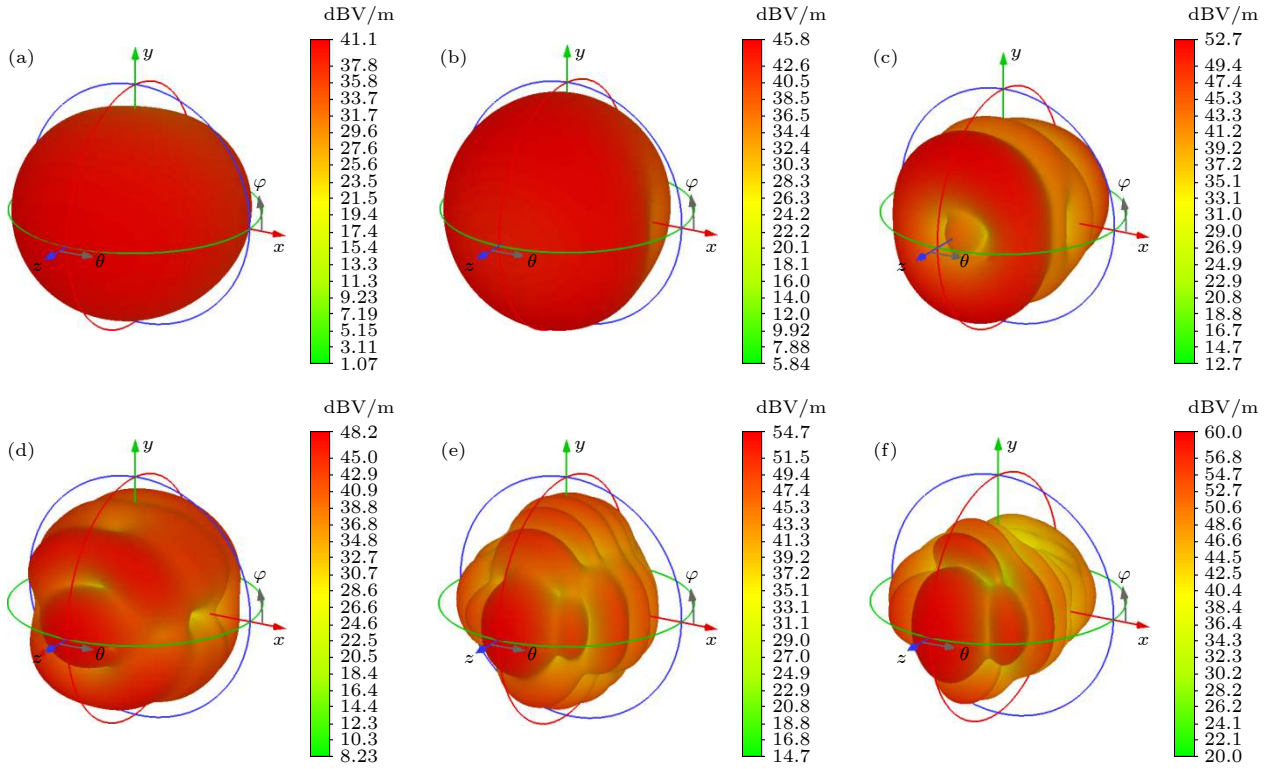


图 9 有衬底时天线远场辐射的三维方向图 (a) 0.3 THz; (b) 0.5 THz; (c) 1 THz; (d) 1.5 THz; (e) 2 THz; (f) 2.5 THz

Fig. 9. Three-dimensional patterns of far-field radiation of antenna with a substrate: (a) 0.3 THz; (b) 0.5 THz; (c) 1 THz; (d) 1.5 THz; (e) 2 THz; (f) 2.5 THz.

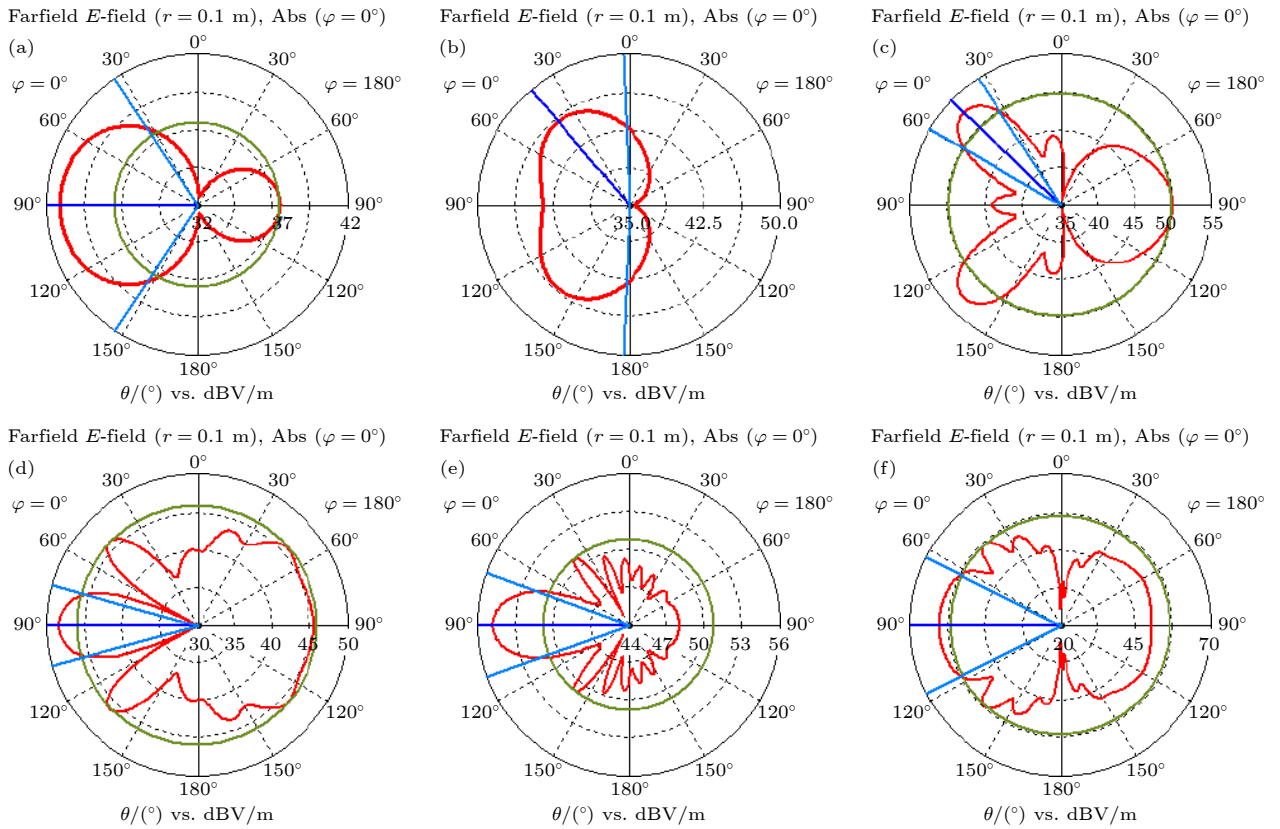

 图 10 有衬底时天线 E 面电场分布方向图 (a) 0.3 THz; (b) 0.5 THz; (c) 1 THz; (d) 1.5 THz; (e) 2 THz; (f) 2.5 THz

Fig. 10. Electric field distribution pattern on the E surface of antenna with a substrate: (a) 0.3 THz; (b) 0.5 THz; (c) 1 THz; (d) 1.5 THz; (e) 2 THz; (f) 2.5 THz.

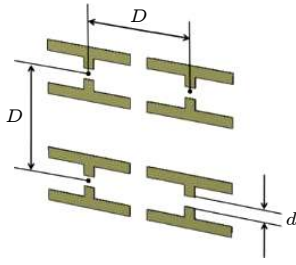
图 11 天线阵列示意图 ($d: 30 \mu\text{m}$, $D: 300 \mu\text{m}$)

Fig. 11. Schematic diagram of antenna array ($d: 30 \mu\text{m}$, $D: 300 \mu\text{m}$).

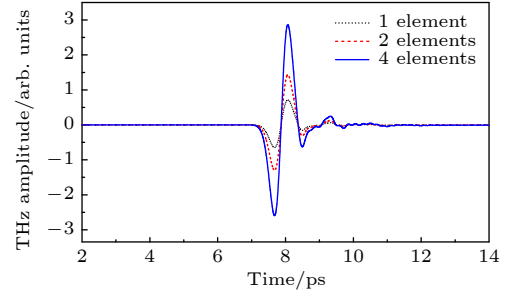
图 12 2×2 天线阵列的时域谱

Fig. 12. Time-domain waveforms of 2×2 antenna array.

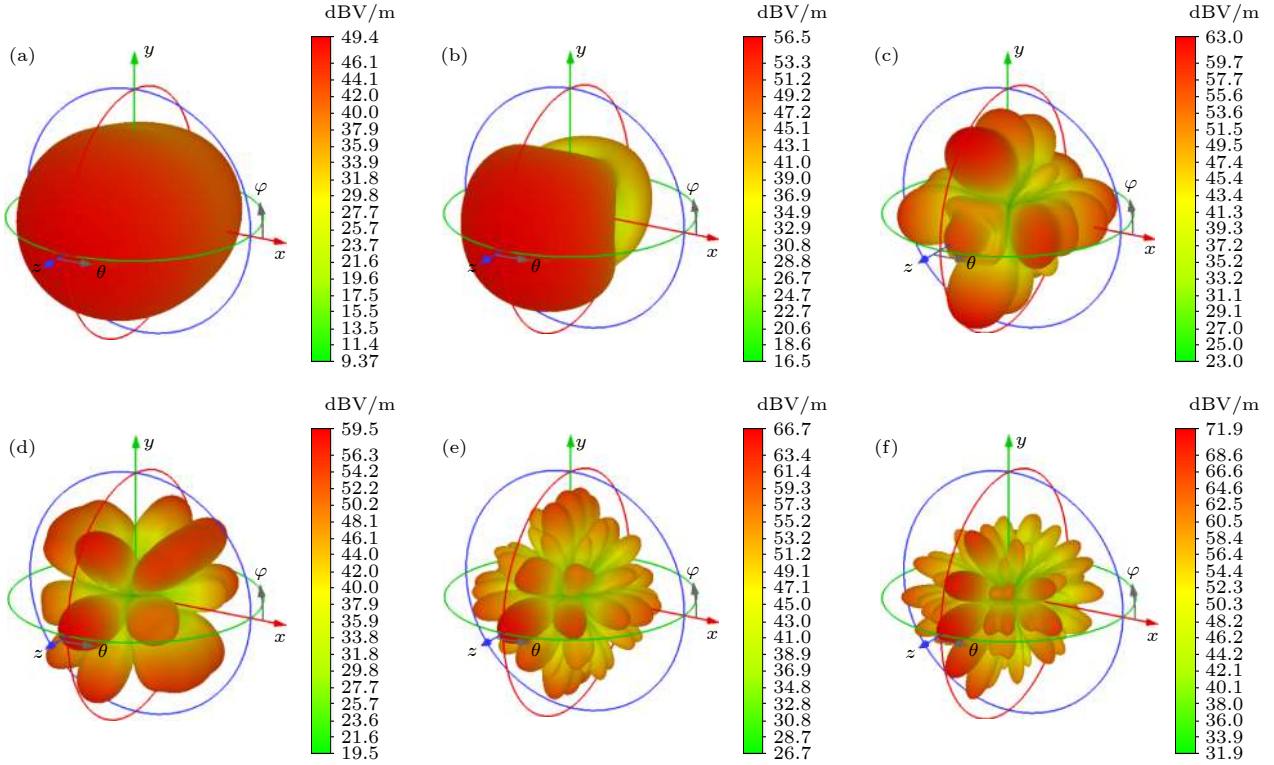


图 13 有衬底时天线阵列远场辐射的三维方向图 (a) 0.3 THz; (b) 0.5 THz; (c) 1 THz; (d) 1.5 THz; (e) 2 THz; (f) 2.5 THz

Fig. 13. Three-dimensional patterns of far-field radiation of antenna array with a substrate: (a) 0.3 THz; (b) 0.5 THz; (c) 1 THz; (d) 1.5 THz; (e) 2 THz; (f) 2.5 THz.

5 光电导天线阵列实验

利用透射式 THz-TDS [26] 系统研究了 1×2 天线阵列的辐射特性. 图 15 所示为 1×2 天线阵列的实物图, 天线衬底材料为 GaAs, 电极间距为 $150 \mu\text{m}$, 两阵元中心之间的距离为 $500 \mu\text{m}$, 天线电极通过金线连接到芯片管脚, 再通过 SMA (Sub-Miniature-A) 和同轴电缆连接到外部电源, 阵列中每个阵元上所加的偏置电压可以单独控制. 天线阵列在直流 30 V 偏压的作用下辐射 THz 波的时域谱如图 16 所示, 其中虚线分别表示阵元 1 和阵元 2

单独工作时辐射 THz 波的时域谱, 实线表示两个阵元同时工作时产生的 THz 波时域谱. 将阵元 1 与阵元 2 所辐射的 THz 波求和, 然后与两个阵元同时工作时的 THz 波进行比较, 时域谱如图 17 所示. 结果表明 1×2 天线阵列的两个阵元同时工作时辐射 THz 波的时域谱 (实线) 与求和曲线 (虚线) 几乎完全重合, 说明 1×2 天线阵列辐射 THz 波的电场强度等于两阵元单独工作时的辐射强度之和. 该结果从实验上验证了天线阵列远场辐射符合电场叠加的倍数关系, 模拟结论与实验结果一致.

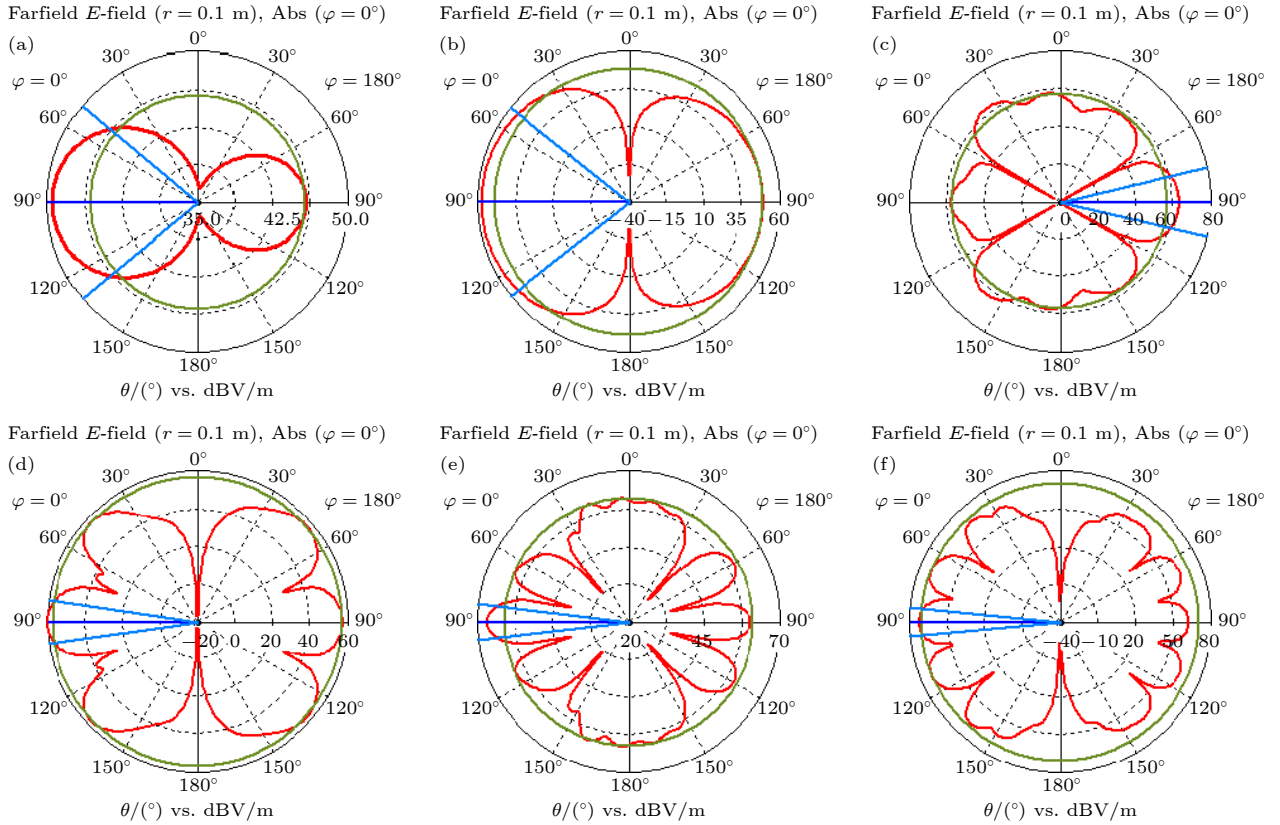


图 14 有衬底时天线阵列 E 面电场分布方向图 (a) 0.3 THz; (b) 0.5 THz; (c) 1 THz; (d) 1.5 THz; (e) 2 THz; (f) 2.5 THz
 Fig. 14. Electric field distribution pattern on the E surface of antenna array with a substrate: (a) 0.3 THz; (b) 0.5 THz; (c) 1 THz; (d) 1.5 THz; (e) 2 THz; (f) 2.5 THz.

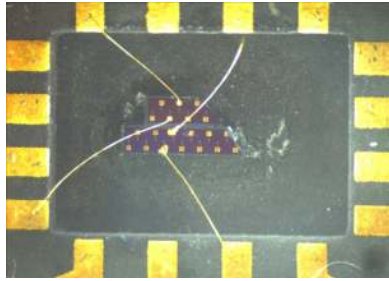


图 15 1×2 天线阵列实物图
 Fig. 15. Figure of 1×2 antenna array.

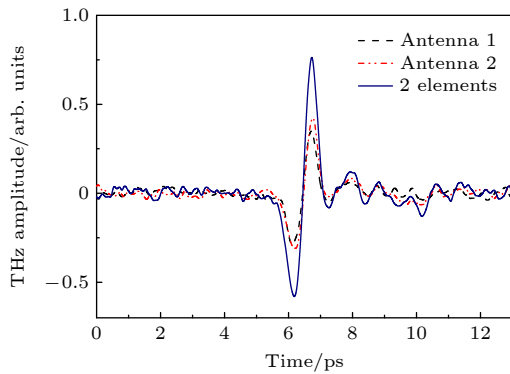


图 16 1×2 天线阵列的时域谱
 Fig. 16. Time-domain waveforms of 1×2 antenna array.

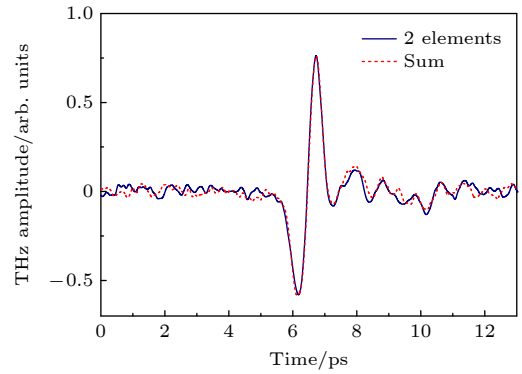


图 17 两个阵元同时工作与两个阵元辐射 THz 波求和的时域谱
 Fig. 17. Time-domain waveforms when 2 elements are working simultaneously, and when radiative THz waves of 2 elements are superposed.

6 结 论

本文采用 CST MWS 研究了 THz 光电天线及阵列的辐射特性, 对 1×2 天线阵列的 THz 辐射性能进行了实验测试, 结果表明:

1) 仿真结果得出 2×2 天线阵列远场辐射 THz 波的电场强度是单个天线的 4 倍, 符合电场

叠加的倍数关系, 即 $E = nE_0$;

2) 与单个天线相比, 随着频率的增大, 天线阵列辐射 THz 波形成的波瓣数目更多, 主波瓣宽度更窄, 方向性更强, 表明天线阵列有助于增强 THz 波辐射的方向性, 提高辐射的电场强度;

3) 用 THz-TDS 系统测试了所研制的 1×2 GaAs 光电导天线阵列的 THz 辐射电场强度, 远场辐射符合电场叠加倍数关系, 模拟结论与实验结果一致.

参考文献

- [1] Ferguson B, Zhang X C 2002 *Nat. Mater.* **1** 26
- [2] Yen T J, Padilla W J, Fang N, Vier D C, Smith D R, Pendry J B, Basov D N, Zhang X J 2004 *Science* **303** 1494
- [3] Wang K L, Mittleman D M 2004 *Nature* **432** 376
- [4] Chen H T, Padilla W J, Zide J M O, Gossard A C, Taylor A J, Averitt R D 2006 *Nature* **444** 597
- [5] Tonouchi M 2007 *Nat. Photonics* **1** 97
- [6] Huang K C, Wang Z C 2011 *IEEE Microw. Mag.* **12** 108
- [7] Oh S J, Huh Y M, Haam S, Suh J S, Son J H 2012 *37th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves Wollongong, Australia, September 23–28, 2012* p1
- [8] Kemp M C, Taday P F, Cole B E, Cluff J A, Fitzgerald A J, Tribe W R 2003 *Terahertz for Military and Security Applications* Orlando, USA, July 29, 2003 p44
- [9] Nagel M, Bolivar P H, Burcherseifer M, Bosserhoff H K, Buttner R 2002 *Appl. Phys. Lett.* **80** 154
- [10] Mickan S, Abbott D, Munch J, Zhang X C, Doorn T 2000 *Microelectron. J.* **31** 503
- [11] He Y J, Chen Y L, Zhang L, Wong S W, Chen Z N 2020 *China Commun.* **17** 124
- [12] Awad M, Nagel M, Kurz H, Herfort J, Ploog K 2007 *Appl. Phys. Lett.* **91** 181124
- [13] Tiedje H F, Saeedkia D, Nagel M, Haugen H K 2010 *IEEE T. Microw. Theory* **58** 2040
- [14] Yang X X, Vorobiev A, Yang J, Jeppson K, Stake J 2020 *IEEE T. THz. Sci. Techn.* **10** 554
- [15] Knotts M E, Denison D R 2006 *Quantum Electronics and Laser Science Conference Long Beach, USA, May 21–26, 2006* p24
- [16] Berenger J P 1994 *J. Comput. Phys.* **114** 185
- [17] Berenger J P 1996 *J. Comput. Phys.* **127** 363
- [18] Berenger J P 1996 *IEEE T. Antenn. Propag.* **44** 110
- [19] Weiland T 1996 *Int. J. Numer. Model. El.* **9** 295
- [20] Weiland T, Timm M, Munteanu I 2008 *IEEE Microw. Mag.* **9** 62
- [21] Darrow J T, Zhang X C, Auston D H, Morse J D 1992 *IEEE J. Quantum Elect.* **28** 1607
- [22] Benicewicz P K, Roberts J P, Taylor A J 1994 *J. Opt. Soc. Am. B* **11** 2533
- [23] Hattori T, Tukamoto K, Nakatsuka H 2001 *Jpn. J. Appl. Phys.* **40** 4907
- [24] Tani M, Matsuura S, Sakai K, Nakashima S 1997 *Appl. Optics* **36** 7853
- [25] Liu H, Ji W L, Shi W 2008 *PIERS Online* **4** 386
- [26] Yan Z J, Shi W, Hou L, Xu M, Yang L, Dong C G, Li S T 2017 *Mater. Res. Express* **4** 015304

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

**Radiation characteristics of terahertz GaAs
photoconductive antenna arrays^{*}**Yan Zhi-Jin Shi Wei[†]*(Department of Applied Physics, Xi'an University of Technology, Xi'an 710048, China)*

(Received 29 June 2021; revised manuscript received 21 July 2021)

Abstract

A GaAs photoconductive antenna is one of the important radiation sources of terahertz electromagnetic waves. Antenna arrays can increase the radiation intensity of terahertz waves. Therefore, photoconductive antennas and arrays have attracted much attention for a long time. In this study, CST Microwave Studio is used to conduct a simulation calculation of the characteristics of a photoconductive antenna array radiating terahertz electromagnetic waves. Using the current transient model, the pulsed photocurrents generated when the laser is incident on the GaAs photoconductive antenna are calculated. With the pulsed photocurrents serving as an excitation source, a simulation calculation of the radiation performance of photoconductive antenna is conducted, and the effects of antenna structure and substrate material on the radiation of terahertz waves are analyzed. Based on this, the far-field radiation of terahertz wave radiated by the GaAs photoconductive antenna array is calculated. The simulation results show that the photoconductive antenna array radiates terahertz waves with stronger directivity. The width of main lobe is reduced, and its far-field radiation conforms to the multiple relationships of electric field superposition. A 1×2 GaAs photoconductive antenna array is developed, and the experimental results are consistent with the simulation conclusions, thereby laying a theoretical and experimental basis for fabricating the multielement terahertz photoconductive antenna arrays.

Keywords: terahertz, electromagnetic wave, photoconductive antenna, antenna array**PACS:** 87.50.U-, 72.20.-i, 87.55.Gh**DOI:** 10.7498/aps.70.20211210

^{*} Project supported by the National Key R&D Program of China (Grant No. 2017YFA0701005), the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 51807161), the State Key Laboratory of Intense Pulsed Radiation Simulation and Effect of China (Grant No. SKLIPR1812), the China Postdoctoral Science Foundation (Grant No. 2018M633547), and the Youth Innovation Team of Shaanxi Universities, China (Grant No. 21JP084).

[†] Corresponding author. E-mail: swshi@mail.xaut.edu.cn



太赫兹电磁波调控甲烷水合物分解

朱智 闫韶健 段铜川 赵妍 孙庭钰 李阳梅

THz electromagnetic wave regulated dissolution of methane hydrate

Zhu Zhi Yan Shao-Jian Duan Tong-Chuan Zhao Yan Sun Ting-Yu Li Yang-Mei

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 248705 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211779

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211779>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

太赫兹电磁波调控甲烷水合物分解*

朱智¹⁾ 闫韶健¹⁾ 段铜川¹⁾ 赵妍¹⁾ 孙庭钰¹⁾ 李阳梅^{2)†}

1) (上海理工大学光电信息与计算机工程学院, 教育部医用光学仪器与设备重点实验室, 上海 200093)

2) (国防科技创新研究院, 太赫兹生物物理创新工作站, 北京 100071)

(2021 年 9 月 23 日收到; 2021 年 9 月 27 日收到修改稿)

甲烷水合物具有分布范围广、资源储量大、能量密度高、清洁无污染等特点, 因此一经发现便得到人们的广泛关注. 虽然如此, 甲烷水合物的开采存在较多的困难, 主要涉及笼型甲烷水合物的分解过程, 因此本文通过分子动力学模拟, 探索太赫兹电磁波对该水合物分解的特异性影响. 通过分析甲烷水合物中水分子的振动谱, 发现其区别于体相水在低温下的特异性振动峰. 通过引入频率与该振动峰中心频率一致的太赫兹波发现, 该电磁场会破坏甲烷水合物原有的氢键网络, 降低甲烷周围水分子的配位数, 从而使甲烷分子从水笼中脱离. 进一步地, 对序参数 F_4 的分析也证明, 在太赫兹电磁刺激下, 甲烷壳层水由原来的晶体水变成了液态水. 同时证明了该频率具有相比于其他频率的绝对优势, 因此具有其特异性. 本文的发现有望通过非热效应来实现甲烷水合物的分解, 高效、低能耗地提高开采效率, 推动未来新能源的发展.

关键词: 太赫兹, 甲烷水合物, 氢键, 分解, 分子动力学**PACS:** 87.50.U-, 88.20.fq, 82.30.Rs, 82.30.Lp, 83.10.Mj**DOI:** 10.7498/aps.70.20211779

1 引言

甲烷 (CH_4) 水合物 (或称可燃冰), 是甲烷被水分子包围所形成的冰晶笼状物, 具有污染小、贮藏量大、分布地域广、能量密度高等优点, 被作为石油、天然气的新时替代能源而备受期待, 与它相关的科学研究受到了全世界的高度重视. 它的开采、运输和贮存均存在很大的困难, 重点涉及笼型水合物的形成与分解, 同时也关乎着全球的气候变化, 一旦开采不当, 将会产生巨大的负面影响^[1], 因此, 甲烷水合物的成核、生长和分解的分子动力学行为成为了研究的重点^[2].

分子动力学模拟是一种研究分子行为的有效方法, 科研人员基于该方法针对甲烷水合物的分解做了许多工作. Alavi 和 Ripmeester^[3] 采用非平衡

分子动力学模拟研究甲烷水合物的分解过程, 结果表明, 甲烷水合物的分解速率主要受笼状结构破坏、甲烷分子在水合物相与溶液相的交界面的逸出以及在水溶液中扩散的传热和传质的影响. 颜克凤等^[4] 提出热激法分解甲烷水合物, 并用分子动力学模拟方法系统地研究了高温液态水与甲烷水合物接触的分解机理. Yan 等^[5] 用分子动力学模拟基于“真空去除法”和常规方法分别研究了甲烷水合物的分解和减压机理, 发现减压能够促进水合物的分解. Ding 等^[6] 通过分子动力学模拟总结得出甲烷水合物的分解过程, 即首先水合物笼型结构扭曲变形直至破坏, 接着甲烷从晶穴中逸出, 最后无客体分子填充的空腔逐步瓦解崩塌. 他们进一步研究表明, 分解过程会形成一层液层, 该液层阻碍了水分子以及甲烷分子的扩散, 从而降低了水合物的分解速率^[7]. Yagasaki 等^[8] 研究了水合物抑制剂 (甲

* 国家重点研发计划 (批准号: 2021YFA1200404)、国家自然科学基金 (批准号: 11904231)、上海市青年科技英才扬帆计划 (批准号: 19YF1434100) 和国防科技创新特区资助的课题.

† 通信作者. E-mail: sunberry1211@hotmail.com

醇和氯化钠)对甲烷水合物在水溶液中解离的动力学影响,结果表明,甲醇可以提高初始阶段的解离速率,而氯化钠降低了解离速率,这种差异源于两种热力学抑制剂对甲烷水合自由能的相反影响. Myshakin 等^[9]利用分子动力学方法分别模拟了甲烷在甲烷水合物中的占有率对甲烷水合物分解过程的影响,发现甲烷的占有率越小,甲烷水合物的分解速率就越快. Bai 等^[10]研究了 CO₂ 置换甲烷水合物的过程,得出客体分子的化学能、记忆效应及质量转移会影响置换效果,置换过程分两步进行,首先是甲烷水合物表面的分解,然后 CO₂ 在分解的表面上形成新的化合物. 在 Smirnov^[11]的研究中,通过将甲烷水合物与沸石接触,改变氢键网络,进而破坏水合物的笼型结构,最终促进水合物分解.

以上的研究对甲烷水合物分解的基本物理过程进行了描述,并分析了外加的诸多因素如压强、化学物质等对分解速率的影响. 由于笼状甲烷水合物中存在极性相互作用,近些年来研究人员开始关注电场对水合物分解的影响. Luis 等^[12]研究了外部静电场对水合物的影响,发现当电场强度提高到 1.5 V/nm 时,原有的氢键排序被打断,水分子变得有序,进而促进了水合物的分解. 进一步地, Xu 等^[13]采用分子动力学模拟方法在温度 $T = 260$ K 和压强 $P = 100$ bar ($1 \text{ bar} = 10^5 \text{ Pa}$) 下,分别研究了静态与 2.45 GHz—1.0 THz 振荡电场作用下甲烷水合物的分解过程. 结果表明,静电场对甲烷水合物的影响存在强度阈值,超过阈值 1.5 V/nm 的静电场才可以诱导水分子沿电场排列,从而推动水合物的分解. 而对于振荡电场,随着电场频率的提高,其强度阈值也需要提高. 虽然如此,以往的研究中均未考虑电场频率的特异性,由于有机分子的本征振荡频率以及分子间相互作用能所对应的频率均在太赫兹波段,因此特定的太赫兹场极有可能通过谐振作用改变分子的构象以及影响分子之间的弱相互作用,对此学者们进行了广泛的研究并已经在太赫兹场的生物效应方面取得了较大的进步^[14–22].

本文通过分析甲烷水合物中水成分的振动吸收谱发现,甲烷水合物中水之间的氢键网络在 10.3 THz 存在 1 个不同于低温下体相水的吸收峰. 进一步地,当对甲烷水合物引入 10.3 THz 电磁刺激后,该电磁波会与氢键产生共振,极大地破坏水合物之间的氢键,水合物的水分子配位数随之降低.

更进一步地, F_4 有序参数也能较好地反映出,随着氢键网络被破坏,水合物晶体结构发生较大的改变,甲烷分子从笼中脱离,水由晶态变为液态水. 同时,证明了该频率相比其他频点对促进甲烷水合物的分解具备非常大的优势,因此可以看出,太赫兹电磁波对水合物分解具有特异的调控作用(如图 1(a)).

2 模拟方法

首先运用 Packmol^[23,24] 软件进行初始模型的构建,沿着模拟盒子的 xyz 三个方向得到 $8 \times 4 \times 4$ 的半笼型甲烷水合物,其次通过 Gromacs^[25] 软件对水分子添加虚原子,形成四位点水. 将该甲烷水合物在 NVT 系综下进行高温融化,温度为 500 K,融化时间为 5 ns,随后将融化后的构型与原构型放在一起,最终形成三相混合溶液体系,包含 1024 个甲烷分子和 5888 个水分子,如图 1(b)上图所示. 该体系所有的 C 原子都用 Lennard-Jones 参数表征,范德瓦耳斯半径为 1.0 nm,甲烷力场使用 OPLS-AA 力场,水模型特别选用 TIP4P/Ice^[26] 刚性水模型,因为该模型能够完美再现甲烷水合物的三相平衡温度. 将初始构型能量最小化,先在 NPT 系综下进行 10 ns 的平衡,然后在 NVT 系综下进行 10 ns 的平衡,最后将得到的构型作为后面模拟的起始构型. 在 xyz 三个方向应用周期性边界条件,为了保持恒定的温度,使用 Nose-Hoover^[27,28] 恒温器来控制温度,截止半径为 1.0 nm,积分步长为 2 fs,以 0.2 ps 的间隔时间记录原子轨迹,后续所有的模拟均使用软件 Gromacs 2020 在恒定的 NVT 条件下进行.

为了测试起始结构的稳定性,首先在温度 260 K 下进行了 200 ns 的 NVT 系综模拟,结果如图 1(b)中图所示. 可以看出,甲烷水合物可以稳定存在,而且经过高温融化后聚集的甲烷气体在 260 K 温度下逐渐散开. 这表明,在温度为 260 K 且没有施加外电场的情况下,甲烷水合物逐渐稳定为成核的状态.

3 结果与讨论

为了研究特定频率 THz 电磁波对甲烷水合物的影响,首先计算了甲烷水合物中水的振动吸收谱. 如图 2 所示,与体相水中水的吸收峰不同的是,

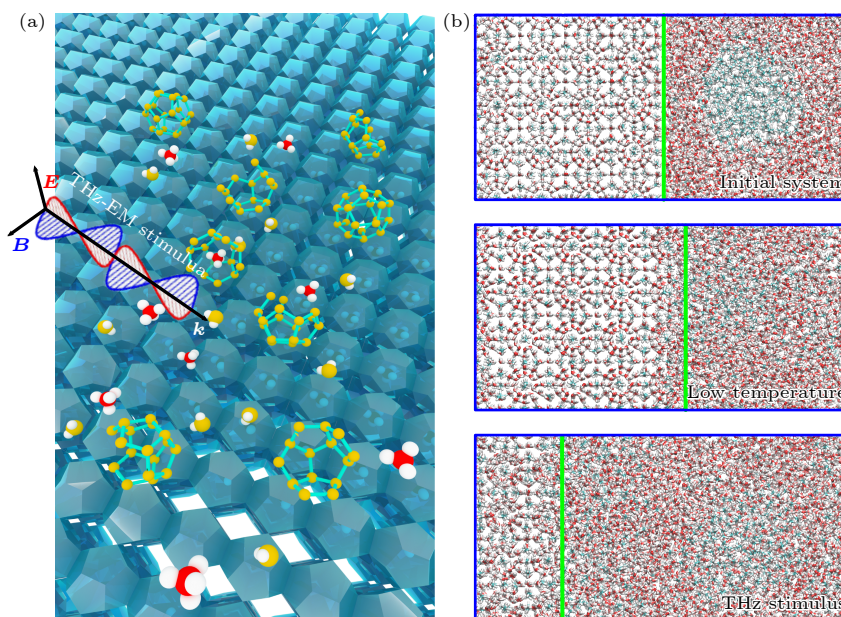


图1 (a) 太赫兹加速分解甲烷水合物的概念图, 其中蓝色基底为甲烷水合物晶体, 红色和白色小球为甲烷分子中的碳和氢原子, 笼状物为包裹甲烷的水分子, 其中黄色小球为水中的氧原子. (b) 上图为模拟的初始构型, 其中绿线左侧为笼型甲烷水合物, 右侧为高温融解后的甲烷和水, 聚集的蓝色部分为甲烷气体, 周围红色为水分子; 中图为 260 K 温度下 NVT 平衡 200 ns 后甲烷水合物的状态, 其中交界部分已经出现成核的现象, 同时聚集的甲烷分子散开, 有继续成核的趋势; 下图为 260 K 温度下施加特定频率的太赫兹电磁刺激后, 甲烷水合物的状态, 大部分原有的甲烷水合物已经分解, 并且有进一步分解的趋势

Fig. 1. (a) Conceptual graph describing terahertz wave accelerated decomposition of methane hydrate, where the blue substrate is methane hydrate crystals, the red and white balls are the carbon and hydrogen atoms, and the clathrate is the water molecules enveloping the methane. (b) Above: Initial simulated configuration. The left side of the green line is caged methane hydrate, while the right side is methane and water mixture after high temperature melting. The blue cluster therein is the methane gas, surrounded by water molecules (in red). Middle: State of methane hydrate after the NVT equilibration for 200 ns at a temperature of 260 K. The nucleation has occurred in the interface, and the initially gathered methane molecules have partly diffused and are expected to form more nucleation. Bottom: State of methane hydrate after a specific terahertz electromagnetic (THz-EM) stimulation at 260 K. Most of the original methane hydrate has been decomposed and developed into a methane cluster.

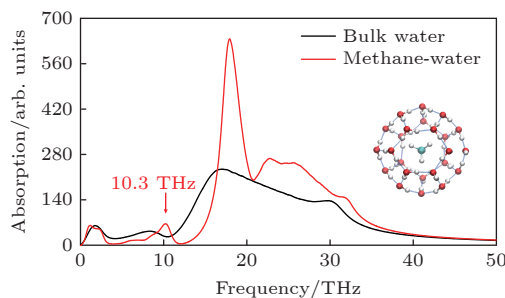


图2 水在 260 K 温度下的振动吸收谱, 其中红线为笼状结构甲烷水合物中水的振动吸收谱, 黑线为体相水的振动吸收谱, 可见甲烷水合物中存在 10.3 THz 的吸收峰, 而体相水对该频率下的太赫兹电磁刺激只有弱吸收, 使用该频率的电磁刺激能够特异性影响甲烷水合物的氢键网络. 内插图: 甲烷水合物的笼状结构, 中心蓝白色球棍结构代表甲烷分子, 其外圈包围的为水分子

Fig. 2. Vibrational absorption spectra of water at a temperature of 260 K. The red line corresponds to the spectrum of water in the caged methane hydrate, while the black one denotes the spectrum of bulk water. There exists an absorption peak at 10.3 THz in methane hydrate but an absorption valley in bulk water. Hence, an EM stimulus at this specific frequency could alter the hydrogen-bond network of methane hydrate. Inset: caged methane hydrate. The inner blue-white ball-stick structure denotes methane molecule, surrounded by water molecules in the outer.

甲烷水合物在频率为 10.3 THz 时存在 1 个明显的吸收峰, 可见该特征频率的电磁波可以被甲烷水合物中的冰水吸收而几乎不能被体相水吸收. 基于这一原理, 对体系分别引入频率为 10.3, 5 和 40 THz

的电磁刺激, 后两种频率作为非特征频率进行对比. 我们知道, 电磁波存在电场分量和磁场分量, 由于磁分量对于热运动的水分子影响微乎其微, 因此电场分量主导着电磁波与水分子的相互作用^[14].

所以在分子动力学模拟中, 仅引入电场分量, 强度均为 2 V/nm , 极化方向为 x 轴正方向, 在温度 260 K , NVT 系综下对体系进行研究. 作为对比, 在无电场引入时, 分别在 260 K 正常温度和 330 K 高温下进行两组模拟.

首先考察水合物网络中氢键的变化. 氢键是一些与电负性较大的原子 (施体) 成键的氢原子和附近电负性较大或者带孤对电子的原子 (受体) 形成的较强的非键作用, 其作用强度介于成键作用和非

成键作用之间. 氢键是否形成主要是由氢原子-施体-受体所成角度 θ 与施体-受体之间距离 d 共同决定的, 一般认为 $\theta < 30^\circ$, $d < 0.35 \text{ nm}$ 时构成氢键. C 原子吸引电子的能力较弱, 一般不形成氢键, 所以本研究体系中的氢键主要来源于水分子之间形成的氢键. 当水合物处于稳定状态时氢键的数目相对稳定, 且数目远多于体相水中的氢键数目. 体系氢键数目随时间变化的趋势如图 3 所示, 可以看出, 在不加电磁波的情况下, 水合物的氢键数目相

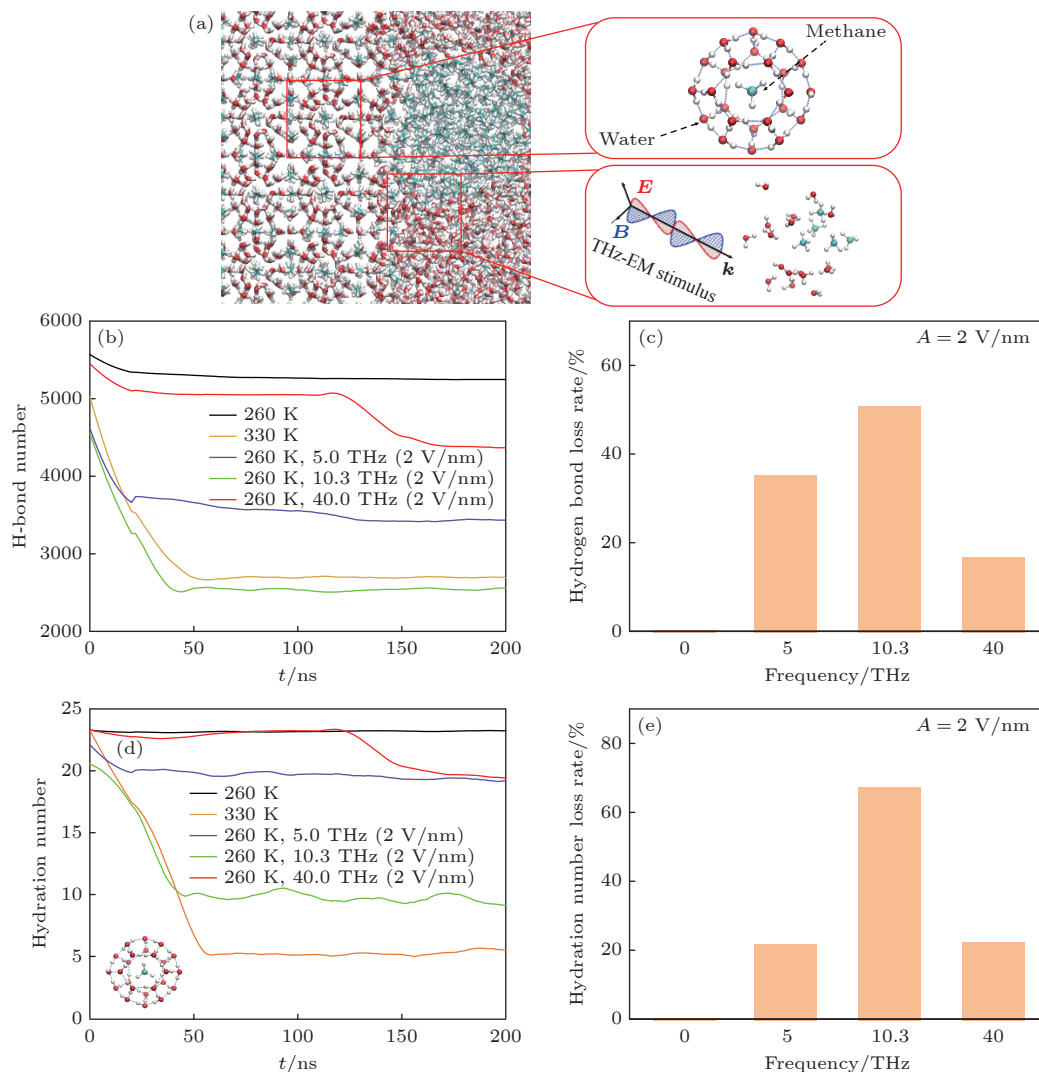


图 3 (a) 甲烷水合物在结晶体 (右上插图) 以及在太赫兹场刺激下分解后 (右下插图) 甲烷分子和水的空间分布形态; (b) 模拟体系总的氢键数目随时间的变化; (c) 引入电场强度为 2 V/nm 情况下, 体系氢键损失率与频率的关系; (d) 水合物中甲烷周围水分子的配位数, 这个配位数是在 0.57 nm 的壳层半径内计算的, 该壳层半径对应于 1 个稳定的包合物的 C—O 分布函数中的第 1 个最小值, 内插图为单个甲烷分子被水包围的示意图; (e) 引入电场强度为 2 V/nm 时, 水分子配位数降低率与频率的关系

Fig. 3. (a) Spatial distribution of water and methane molecules in the caged methane hydrate (up-right inset) and decomposed mixture (down-right inset) after THz-EM stimulus. (b) Change of the total number of hydrogen bonds in simulated system with time. (c) Relationship between the hydrogen bond loss rate of system and the external electric field frequency at an intensity of 2 V/nm . (d) Coordination number of water molecules for the methane in hydrate. It is calculated within a shell radius of 0.57 nm , which corresponds to the first minimum value in the C—O distribution function of a stable clathrate. The inset describes a single methane molecule surrounded by water. (e) Relationship between the reduction rate of the coordination number and the introduced field frequency at an intensity of 2 V/nm .

对稳定; $T = 330$ K 高温下, 受水分子热运动影响, 氢键断裂, 水合物分解. 而在温度 260 K 下, 当加入电磁波刺激后, 频率为 10.3 THz 的电磁波会与氢键产生共振, 进而被吸收, 导致水合物之间的氢键断裂. 但是频率为 5 和 40 THz 的非特征频率电磁波由于不会完全被吸收, 所以对于水合物的氢键网络影响较小. 为了更加明显地看出水合物的状态, 通过甲烷周围水的配位数来确定, 由图 4(a) 可知, C—O 径向分布的第一峰谷位置出现在 $r = 0.57$ nm, 因此以 0.57 nm 为半径来确定每个甲烷分子第一壳层内水的配位数. Luis 等^[12]提到, 水合物为五边形十二面体时水的配位数为 24, 也就是五边形十二面体的顶点数, 当配位数小于 12^[29]时, 认为水合物已经完全分解. 从图 3 可知, 水合物的配位数与氢键数变化相对应, 高温和 10.3 THz 特征频率下的电磁波刺激均可以使水合物分解, 而非特征频率的电磁波仅仅破坏了部分氢键, 甲烷分子周围水分子的平均配位数仍然在 20 附近, 这表明甲烷分子仍然处于笼子中, 并未完全分解.

径向分布函数^[5,7]也是分析水合物结构特征常用的评价参数, 是晶体结构无序化的 1 个衡量指标, 其公式如下:

$$g_{\alpha\beta}(r) = \frac{V}{N_{\alpha}N_{\beta}} \left\langle \sum_{i=1}^{N_{\alpha}} \frac{n_{i\beta}(r)}{4\pi r^2 \Delta r} \right\rangle, \quad (1)$$

式中, V 为模拟体系的体积; N_{α} 和 N_{β} 分别为 α 粒子和 β 粒子的个数; $n_{i\beta}(r)$ 表示以第 i 个粒子为中心, 在 $r - r + \Delta r$ 范围内 β 粒子的数目. 甲烷与水分子之间的径向分布函数第一主峰对应的距离

为笼型空腔中甲烷与水笼的距离, 峰值越高, 说明甲烷与水之间的范德瓦耳斯相互作用越强, 则甲烷所受的范德瓦耳斯力越大, 被捕捉的概率越大, 越有利于水合物的稳定. 图 4 给出了相同体系在不同条件下的径向分布函数, 可以看出, 当加入特征频率的电磁波时, 第 1 个峰值显著减少, 表明甲烷分子周围的水分子急剧减少, 而由图 4(b) 可知, 水合物中 C 原子之间分布的第一壳层距离为 0.65 nm, 但当加入频率为 10.3 THz 的电磁波时, 在 $r = 0.37$ nm 处出现第一壳层, 说明此时甲烷从水笼中溢出, 甲烷出现聚集现象, 而其他非特征频率的电磁波刺激下该现象不明显.

在水合物的模拟研究中, F_4 有序参数曾被多次提到, 它可以量化水合物从晶相到液相的转化. 随着水合物的熔化, 水分子的结晶度以及甲烷-水分子的配位逐渐发生变化, F_4 参数可以探测水分子的类似水合物的结晶度. F_4 统计的是水体系中 0.35 nm^[30] 内两个相邻水分子最外侧氢原子以及水分子中氧原子组成的二面角. 其公式如下:

$$F_4 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \cos 3\Phi_i, \quad (2)$$

其中 Φ_i 是由 H—O...O—H 构成的二面角 (如图 5(a)). 已有的结果表明, 水合物、液态水、冰的 F_4 有序参数分别为 0.7, -0.04, -0.4^[31-36]. 本研究发现, 未加入电磁波的状态下, 水合物保持稳定状态, 因此 F_4 值维持在 0.7 附近; 当加入频率为 5 或 40 THz 的电磁波时, F_4 值从 0.7 下降到 0.5, 说明此时水合物出现拉伸变形状态, 但仍保持着晶体结构; 而

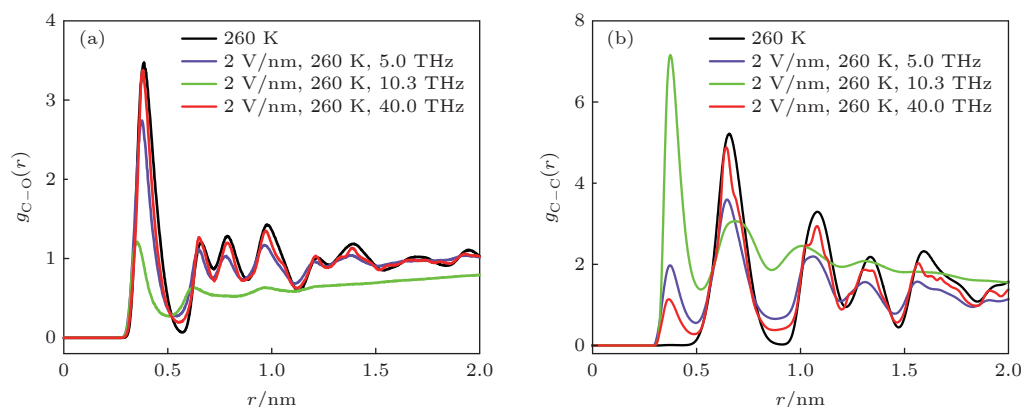


图 4 (a) 260 K 温度下, 不同频率的太赫兹电磁刺激对水分子中 O 原子相对于甲烷分子中 C 原子的径向分布函数的影响; (b) 260 K 温度下, 不同频率的太赫兹电磁刺激对甲烷分子中 C 原子相对周围甲烷分子中的 C 原子的径向分布函数的影响

Fig. 4. (a) Effect of THz-EM stimulation at different frequencies on the radial distribution function (RDF) of O atoms in water molecules w.r.t. the C atom in a methane molecule at 260 K; (b) effect of the stimulations on the RDF of C atoms in surrounding methane molecules w.r.t. the C atom in a methane molecule at 260 K.

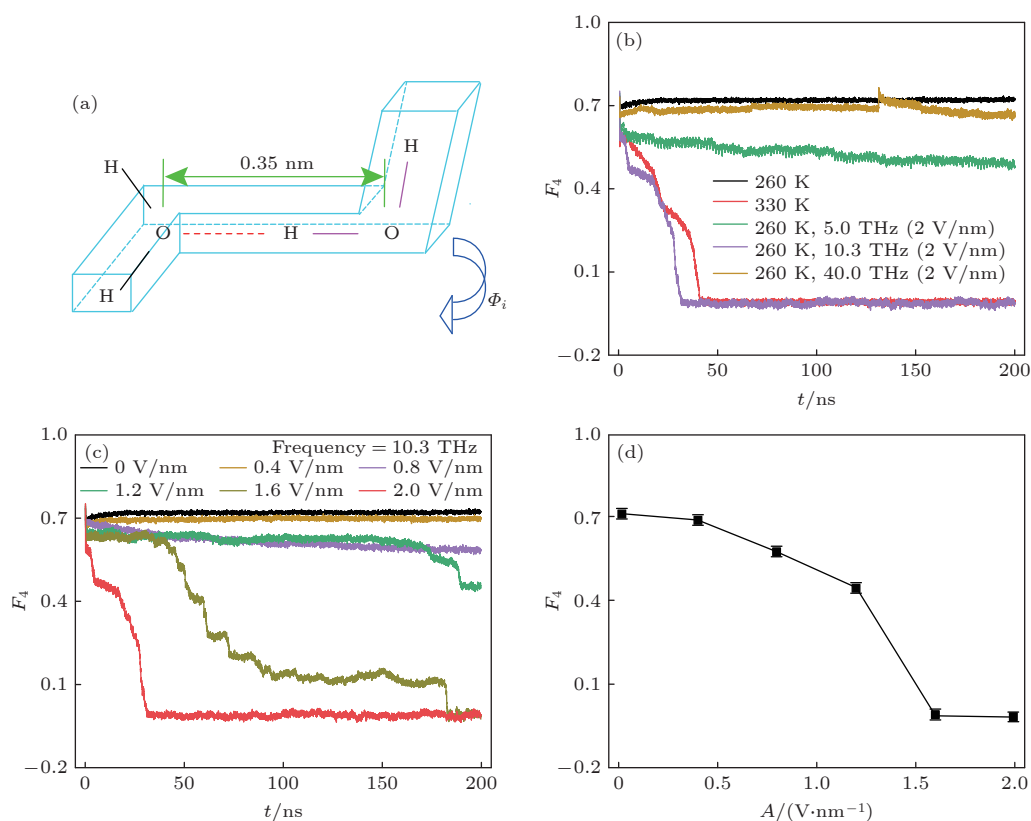


图 5 (a) F_4 值参数的示意图, 红色虚线为氢键, 字母 H, O 表示两个水分子的氢和氧原子位置, 水分子中氧原子间的距离在 0.35 nm 内, 多面体内两端的 H—O...O—H 为距离最远的一对 H, Φ_i 为扭转角; (b) 不同条件下 F_4 值随时间的变化量; (c) 频率为 10.3 THz 的电磁波, 不同强度下 F_4 值随时间的变化量; (d) 频率为 10.3 THz, 强度不同的电磁波作用下的 F_4 值

Fig. 5. (a) Schematic diagram of the F_4 value parameter. The red dashed line denotes the hydrogen bond, and the H and O letters locates the hydrogen and oxygen atoms in two water molecules. The distance between two oxygen atoms is within 0.35 nm. The H pair at both ends in the H—O...O—H polyhedron accounts for the largest distance. Φ_i is the torsion angle. (b) Change of the F_4 value with time under different conditions. (c) Variations of the F_4 value with time under different filed intensities but the same frequency of 10.3 THz. (d) Relation between the F_4 value and the EM field intensity at the same frequency of 10.3 THz.

当加入频率为 10.3 THz 的电磁波时, F_4 值从 0.7 下降到 0 附近, 表明此时水合物的晶体结构遭到破坏 (如图 5(b)). 另外, 不同条件下体系 F_4 参数数值也符合水合物有序参数的取值范围. 结合前面对氢键断裂的时间以及水合物的径向分布函数的研究可以看出, 随着氢键网络的破坏, 水合物晶体结构发生改变, 甲烷分子从笼中脱离, 水由晶体状态变为液态. 随后, 对比了不同强度下 10.3 THz 电磁波对水合物分解的影响, 可以看出, 随着电场强度的增加, 水合物的分解速度加快, 分子分解的数量增多, 相应地, F_4 值也不断降低 (如图 5(c) 和图 5(d)). 特别地, 当电磁波的强度超过 1.6 V/nm 时, 甲烷水合物可以在 200 ns 内完全分解.

4 结 论

本文提出了一种利用太赫兹波特异性地且高

效地分解可燃冰的机制, 理论证明了在 10.3 THz, 1.6 V/nm 电磁场刺激下, 可以在 200 ns 内完全分解可燃冰的主要成分——甲烷水合物. 物理机理为, 甲烷水合物存在 1 个与体相水不同的特征水吸收峰 (中心频率为 10.3 THz), 因此可以对该频率下的电磁场进行有效谐振吸收, 进而水合物中的氢键网络遭到破坏, 促进甲烷分子从水笼中脱离. 本文分别利用氢键数目、甲烷周围水分子的配位数、有序参数 F_4 等在引入太赫兹场前后的变化充分验证了该作用机制以及有效场频率的特异性. 本文的研究有望提高未来对可燃冰的开采效率, 降低天然气在运输贮存中的成本, 推动新能源的发展 [37].

参考文献

- [1] Jeppesen E, Beklioğlu M, Özkan K, Akyürek Z 2020 *The Innovation* **1** 100030
- [2] Zhu J L, Zhao Y S, Jin C Q 2019 *Acta Phys. Sin.* **68** 018203

- (in Chinese) [朱金龙, 赵予生, 靳常青 2019 物理学报 **68** 018203]
- [3] Alavi S, Ripmeester J 2010 *J. Chem. Phys.* **132** 144703
- [4] Yan K F, Li X S, Chen C Y, Li G, Tang L G, Fan S S, 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 4994 (in Chinese) [颜克凤, 李小森, 陈朝阳, 李刚, 唐良广, 樊栓狮 2007 物理学报 **56** 4994]
- [5] Yan K F, Li X S, Chen Z Y, Li B, Xu C G 2013 *Mol. Simul.* **39** 251
- [6] Ding L Y, Geng C Y, Zhao Y H, Wen H 2007 *Mol. Simul.* **33** 1005
- [7] Ding L Y, Geng C Y, Zhao Y H, He X F, Wen H 2008 *Sci. China, Ser. B Chem.* **51** 651
- [8] Yagasaki T, Matsumoto M, Tanaka H 2015 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **17** 32347
- [9] Myshakin E M, Jiang H, Warzinski R P, Jordan K D 2009 *J. Phys. Chem. A* **113** 1913
- [10] Bai D S, Zhang X R, Chen G J, Wang W C 2012 *Energy Environ. Sci.* **5** 7033
- [11] Smirnov K S 2017 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19** 23095
- [12] Luis D, Herrera-Hernández E, Saint-Martin H 2015 *J. Chem. Phys.* **143** 204503
- [13] Xu T T, Lang X M, Fan S S, Wang Y H, Chen J B 2019 *Comput. Theor. Chem.* **1149** 57
- [14] Zhu Z, Chang C, Shu Y S, Song B 2019 *J. Phys. Chem. Lett.* **11** 256
- [15] Zhu Z, Chen C, Chang C, Song B 2020 *ACS Photonics* **8** 781
- [16] Li Y M, Chang C, Zhu Z, Sun L, Fan C H 2021 *J. Am. Chem. Soc.* **143** 4311
- [17] Liu X, Qiao Z, Chai Y M, Zhu Z, Wu K J, Ji W L, Li D G, Xiao Y J, Mao L Q, Chang C 2021 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **118** 2015685118
- [18] Zhang J X, He Y, Liang S S, Liao X, Li T, Qiao Z, Chang C, Jia H B, Chen X W 2021 *Nat. Commun.* **12** 1
- [19] Wu K J, Qi C H, Zhu Z, Wang C L, Song B, Chang C 2020 *J. Phys. Chem. Lett.* **11** 7002
- [20] Liu G Z, Chang C, Qiao Z, Wu K J, Zhu Z, Cui G Q, Peng W Y, Tang Y Z, Li J, Fan C H 2019 *Adv. Funct. Mater.* **29** 1807862
- [21] Wang K C, Yang L X, Wang S M, Guo L H, Ma J L, Tang J C, Bo W F, Wu Z, Zeng B Q, Gong Y B 2020 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **22** 9316
- [22] Li N, Peng D L, Zhang X J, Shu Y S, Zhang F, Jiang L, Song B 2021 *Nano Res.* **14** 40
- [23] Martínez L, Andrade R, Birgin E G, Martínez J M 2009 *J. Comput. Chem.* **30** 2157
- [24] Martínez J M, Martínez L 2003 *J. Comput. Chem.* **24** 819
- [25] Hess B, Kutzner C, Van Der Spoel D, Lindahl E 2008 *J. Chem. Theory Comput.* **4** 435
- [26] Abascal J, Sanz E, García Fernández R, Vega C 2005 *J. Chem. Phys.* **122** 234511
- [27] Nosé S 1984 *J. Chem. Phys.* **81** 511
- [28] Hoover W G 1985 *Phys. Rev. A* **31** 1695
- [29] Yagasaki T, Matsumoto M, Andoh Y, Okazaki S, Tanaka H 2014 *J. Phys. Chem. B* **118** 1900
- [30] Wu J Y, Chen L J, Chen Y P, Lin S T 2016 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18** 9935
- [31] Choudhary N, Chakrabarty S, Roy S, Kumar R 2019 *Chem. Phys.* **516** 6
- [32] Rodger P, Forester T, Smith W 1996 *Fluid Phase Equilib.* **116** 326
- [33] Walsh M R, Beckham G T, Koh C A, Sloan E D, Wu D T, Sum A K 2011 *J. Phys. Chem. C* **115** 21241
- [34] Zhang Z C, Liu C J, Walsh M R, Guo G J 2016 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18** 15602
- [35] Lauricella M, Meloni S, English N J, Peters B, Ciccotti G 2014 *J. Phys. Chem. C* **118** 22847
- [36] Zhang Z C, Guo G J 2017 *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19** 19496
- [37] Yang D X, Zhu Q G, Han B X 2020 *The Innovation* **1** 100016

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

THz electromagnetic wave regulated dissolution of methane hydrate^{*}Zhu Zhi¹⁾ Yan Shao-Jian¹⁾ Duan Tong-Chuan¹⁾ Zhao Yan¹⁾
Sun Ting-Yu¹⁾ Li Yang-Mei²⁾†

1) (*Key Laboratory of Optical Technology and Instrument for Medicine, Ministry of Education, College of Optical-Electrical and Computer Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China*)

2) (*Innovation Laboratory of Terahertz Biophysics, National Innovation Institute of Defense Technology, Beijing 100071, China*)

(Received 23 September 2021; revised manuscript received 27 September 2021)

Abstract

Methane hydrate (so-called flammable ice) has many advantages such as wide distribution, large resource reserves, high energy density, being clean and pollution-free, etc. Thus, it has attracted much attention since it was discovered. Unfortunately, its exploration encounters many difficulties, which involve mainly with the dissolution process of caged methane hydrate. Therefore, in this work the specific effect of THz electromagnetic wave on decomposition of the hydrate is explored through molecular dynamics simulations. Analyzing the vibrational spectrum of the hydrogen-bond network in methane hydrate, no specific absorption peak is found in the bulk water. Applying a THz wave at this specific frequency to the methane hydrate, the original hydrogen-bond network is broken, the coordinate number of water molecules for the methane decreases, and ultimately the methane frees from the water cage. The F_4 ordered parameters further validate the phase change from the crystal water to liquid water under the same THz field irritation. It is also proved that this peak absorption frequency has a remarkable superiority over other frequencies in decomposing the methane hydrate, hence it has specificity. Our findings support the feasibility of non-thermally dissolving methane hydrate, which promises to promote the exploitation efficiency and development of new energy sources in the future.

Keywords: terahertz, methane, hydrogen bond, decomposition, molecular dynamics

PACS: 87.50.U–, 88.20.fq, 82.30.Rs, 82.30.Lp, 83.10.Mj

DOI: 10.7498/aps.70.20211779

* Project supported by the National Key R&D Program of China (Grant No. 2021YFA1200404), the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 11904231), the Sailing Program of Shanghai, China (Grant No. 19YF1434100), and the National Defense Technology Innovation Special Zone, China.

† Corresponding author. E-mail: sunberry1211@hotmail.com



COP-PDMS微流控芯片的制备及在太赫兹对肠道上皮细胞生物效应中的应用

王澄瑶 李旭 卢晓云

Fabrication of cyclic olefin polymer and polydimethylsiloxane co-bonded microfluidic device and its applications in terahertz biological effects on intestinal cells

Wang Cheng-Yao Li Xu Lu Xiao-Yun

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 248706 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20211807

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211807>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

COP-PDMS 微流控芯片的制备及在太赫兹对肠道上皮细胞生物效应中的应用*

王澄瑶¹⁾ 李旭²⁾ 卢晓云^{1)2)†}

1) (西安交通大学, 瞬态电磁环境与应用国际联合研究中心 西安 710049)

2) (西安交通大学生命科学与技术学院, 线粒体生物医学研究所, 生物医学信息工程教育部重点实验室, 西安 710049)

(2021 年 9 月 28 日收到; 2021 年 11 月 22 日收到修改稿)

用于细胞培养的常规培养皿无法直接用于激光共聚焦显微镜的观察, 在很大程度上限制了细胞水平上的太赫兹生物效应研究的开展. 本文采用了对太赫兹吸收率低材料——环烯烃聚合物 (COP), 与聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 进行共键合, 借用软蚀刻、光刻、等离子清洗和高温高压孵育技术将两种材料整合成新型微流控芯片, 并利用该微流控芯片探索太赫兹对肠道细胞的生物效应. 该微流控芯片可实现肠上皮细胞 Caco-2 的动态培养, 原位免疫荧光染色及激光共聚焦显微镜的直接观察, 为太赫兹细胞水平的生物效应研究提供了高效便捷的实验环境. 研究中将微流控芯片中培养的肠上皮细胞 Caco-2 经 15 mW/cm^2 的 0.1 THz 波辐照 10 min , 免疫荧光染色结果显示细胞贴附生长的形态改变, 胞间紧密连接蛋白 ZO-1 及桩蛋白 Paxillin 的水平及分布发生变化, 提示太赫兹对细胞的胞外连接及胞间连接均可产生影响, 可减弱细胞与培养界面的黏附. 本研究设计制备的 COP-PDMS 共键合微流控芯片为探索太赫兹对细胞的生物效应提供了便捷有效的平台, 有望在未来进一步用于太赫兹对细胞分子效应的实时研究.

关键词: 环烯烃聚合物, 微流控, 太赫兹生物效应

PACS: 87.50.up, 81.05.-t, 87.85.Ox

DOI: 10.7498/aps.70.20211807

1 引言

太赫兹 (terahertz, THz) 是介于电子学和光子学之间的一个特殊波段, 其波段的频率范围与生物分子骨架的振动和旋转频率相当^[1], 辐射能级与生物分子间的弱相互作用的能级较为一致^[2]. 因此, 目前认为太赫兹波在生物医学领域中具备一些其他频段电磁波所不可替代的优势. 除了目前已大量开展的太赫兹时域光谱对生物分子特征指纹的鉴定及生物组织成像之外^[3], 太赫兹的生物效应研究也成为太赫兹技术应用研究的热点领域. 研究发现, 太赫兹对细胞基因表达、细胞膜功能、生物分子

相互作用均产生一定程度的作用, 提示了太赫兹可在分子细胞水平上对生命活动的多个方面产生影响^[4], 如太赫兹辐射能够促进细胞微丝蛋白 Actin 的聚合^[5], 太赫兹破坏皮肤组织的同时增加了抑制肿瘤的蛋白质^[6], 以及太赫兹可造成神经元膜屏障特性的可逆破坏, 从而使得对化合物的通透性增加^[7].

然而, 目前研究太赫兹在细胞水平上的生物效应研究的局限性在于难以进行对细胞或分子样品的实时同步观察或检测. 目前用于细胞培养的培养皿的主要材料为聚苯乙烯 (polystyrene, PS), 如需进行激光共聚焦显微镜观察, 则通常采用底部为石英材质的培养皿或制备细胞爬片来进行, 这两种材料特别是石英报道在 $0.5\text{--}2.5 \text{ THz}$ 波段下对太

* 国家自然科学基金委员会-中国工程物理研究院联合基金 (批准号: U2030105) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: luxy05@xjtu.edu.cn

赫兹的吸收率较高^[8–10], 难以将细胞直接培养进行太赫兹辐照并实现激光共聚焦显微镜的观察. 一款新材料——环烯烃聚合物 (cyclic olefin polymer, COP) 的出现或可解决太赫兹在传输到细胞过程中被吸收的问题, 该材料对太赫兹的吸收低于其他常规用于细胞培养的材料^[9,11,12]. 本文利用 COP 在 0.5—2.5 THz 波段下对太赫兹吸收率低的特点, 结合微流控技术的灵活性和可设计性, 将 COP 用于适合太赫兹细胞效应研究的微流控芯片的制备中. 而用于常规微流控芯片制作的聚甲基丙烯酸甲酯 (poly(methylmethacrylate), PMMA)、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (polyethylene terephthalate, PET)、聚碳酸酯 (polycarbonate, PC), 以及聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 等材料中, 因 PDMS 具有出色的可塑性, 其在软蚀刻和光刻中的多次复制沟道技术中应用极广. 与 PMMA, PET 和 PC 相比, PDMS 具有较低的太赫兹的吸收率^[8,11,13], 但其对太赫兹的吸收率在 0.5 THz 波段下仍高于 4.5 cm^{-1} ^[8]. 本文将 PDMS 和 COP 结合起来, 利用 PDMS 在沟道复制中的优势以及 COP 对太赫兹的低吸收率的特性, 设计并制备了 COP-PDMS 微流控芯片模型, 并利用微流控芯片探索了太赫兹对肠道上皮细胞的生物效应, 实现了基于 COP-PDMS 微流控芯片的细胞培养、太赫兹辐照干预和激光共聚焦检测的一体化.

2 研究方法

2.1 太赫兹吸收率检测

采用太赫兹三维层析成像系统 (QT-TO1000) 基于太赫兹时域光谱探测 COP 和 PDMS 样片的透射信号. 通过调节该系统中器件的相对位置将光路调节至最佳状态, 将待测样片放置于太赫兹光路聚焦光斑位置, 扫描样品置于聚焦光路中的太赫兹透射信号作为样品测试信号. 参考信号为无样品时的太赫兹透射信号. 其中, COP 和 PDMS 样片的厚度均为 1.6 mm.

2.2 微流控芯片设计及制作

在前期微流控芯片设计工作的基础上^[14,15], 优化本 COP-PDMS 微流控芯片中单个芯片模块的设计参数为: $2.6 \text{ cm} \times 1.5 \text{ cm} \times 0.1 \text{ cm}$ (长 $\times$ 宽 $\times$ 高)(图 A1). 模具制作和重复倒模过程如图 1 所示, 具体步骤如下: 设计的微流控沟道采用软蚀刻技术通过光刻模式形成以 SU-8 光刻胶和硅片为基底的圆形阵列式模具, 采用含有机硅和固化剂的 SYLGARD 184 硅胶套件 (Dow Chemical, USA) 制备 PDMS 器件. 有机硅和固化剂按 9:1 的比例混合, 倒入模具, 将模具放置在真空脱气室中 (Bell-Art Products, USA) 过夜以清除混合后液体 PDMS

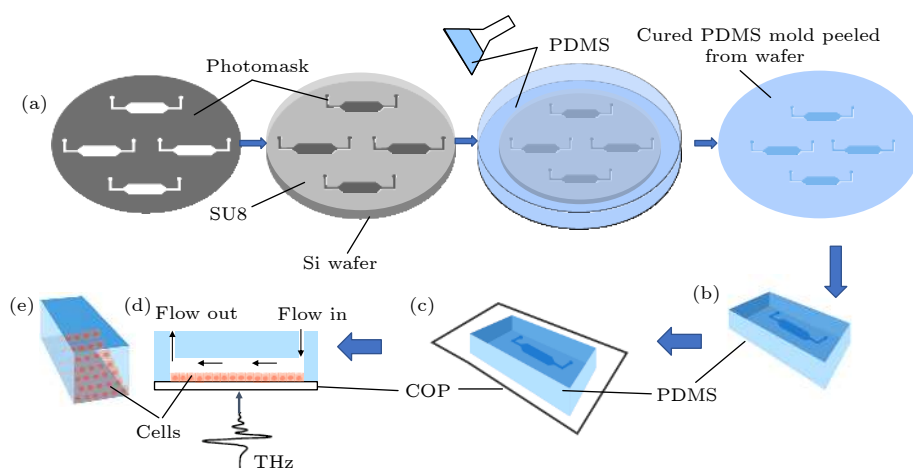


图 1 COP-PDMS 共键合微流控芯片倒模制作图例 (a) 通过光刻技术形成以 SU-8 和硅片为基底的圆形微流控芯片阵列式模具; (b) 切割后的单个微流控芯片模块; (c) PDMS 模块与 COP 板材通过等离子处理后键合; (d) 在形成的 COP-PDMS 微流控沟道中进行动态细胞培养的侧面图; (e) 含有细胞的微流控沟道的三维图

Fig. 1. Schematic fabrication process of COP-PDMS co-bonded microfluidic device: (a) Using soft lithography technology to prepare the round microfluidic device array mold on the SU-8 and silicon wafer; (b) the single microfluidic device module; (c) the PDMS module and COP plate are fabricated by plasma treatment; (d) side view of cells dynamically cultured in the COP-PDMS microfluidic channel; (e) three-dimensional view of microfluidic channels containing cells.

中的空气,再放入 80 °C 的烘箱中烘烤 6 h 固化成型. PDMS 模块固化后,用打孔器切割出 0.75 mm 的孔径作为微流控通道的进出口并连接连接管. 微流控连接管的尺寸为内径 0.25 mm, 外径 0.75 mm.

2.3 COP-PDMS 键合

采用的 COP 板材由 COP 颗粒压制而成,通过上述 2.1 节中的方法在实验室加工 PDMS,两种材料的厚度均为 1.6 mm. 由于 COP 和 PDMS 材料表面的疏水性,两种材料无法在表面未处理的情况下进行键合,因此有必要对 COP 和 PDMS 表面进行化学基团修饰. 利用等离子体清洗机 (PLUTO-T) 处理引入极性基团, COP 表面的化学键由疏水性 (C—H 键) 变为亲水性 (C—OH, C—NH, —COOH 键); 而 PDMS 由重复的—O—Si(CH₃)₂—基团组成,极性基团,如硅醇基团 (Si—OH), 通过将 PDMS 块暴露在空气等离子体中引入. 因此,当含有这些极性基团的 COP 和 PDMS 表面接触时,两种材料表面产生脱水反应后形成化学键,可以被紧密黏合密封. 根据已经报道的 COP 以及 PDMS 键合的条件 [14–16], 本文中等离子处理条件为: 真空度 0.024 kPa, 空气流量参数为 180 mL/min, 发射功率 150 W, 时间 60 s, COP 与 PDMS 黏合后的烘烤温度为 80 °C, 烘烤时长为 6 h.

2.4 键合强度测试

在采用已报道的键合条件进行 COP-PDMS 键合后,由于其键合强度无法满足本研究中所模拟不同器官内流体剪切应力所需的高灌注流量,因此,对 COP-PDMS 的键合方式进行进一步改良,在高温烘烤过程中通过添加重物给 COP-PDMS 表面以添加不同的压强 (0, 125, 250, 750, 1000, 1250, 2500, 3750 和 5000 Pa), 加压的原因是为了应对 COP 板与 PDMS 模块的表面不平整而造成二者键合不牢固,由于 PDMS 的硬度不高且具有弹性,加压后可使得 COP 与 PDMS 的接触面增大,从而抵消了板子不平整而产生的键合不牢固的问题. 在键合完成后通过推拉力计测试 COP 和 PDMS 的键合强度,即通过侧面推拉的方式完全剥离两种材料所需的剪切应力

$$\tau_m = \frac{F}{A}, \quad (1)$$

其中 F 是推拉力计的输出数据, A 为微流控芯片单个

模块的面积,推拉力计的输出速度控制为 0.2 mm/s.

2.5 生物流体剪切应力对应的微流控灌注流量计算

为计算在微流控芯片中模拟与生物体内一样水平的流体剪切应力所需的灌注流量,假设在微流控沟道中的液体为牛顿液体,流动方式为层流,重力影响忽略不计,流体剪切应力计算方式如下:

$$\tau_1 = \mu \frac{\partial v}{\partial y}, \quad (2)$$

其中 τ_1 为生物各个组织器官中的流体剪切应力; μ 为牛顿液体动态黏性系数,常温下,水的动态黏性系数为 $8.90 \times 10^{-3} \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-2}$, 细胞培养基的动态黏性系数可认为约等于水; v 为流体速度; y 为层流距离底部边界高度.

通过对 (2) 式进行积分得到流体速度与流体剪切应力的关系为

$$v = \int_0^v dv = \int_0^h \frac{\tau_1}{\mu} dy = \frac{\tau_1}{\mu} h, \quad (3)$$

其中 h 为微流控芯片沟道高度. 在已知生物体各个器官的流体剪切应力的情况下,根据沟道的尺寸得出了在微流控系统对应的流量:

$$Q = v A_1 = \frac{\tau_1}{\mu} h A_1, \quad (4)$$

其中 Q 为微流控系统内的流体流量, A_1 为微流体沟道中流体流过的横截面面积.

2.6 细胞培养

本文以人肠上皮细胞 Caco-2 (ATCC, USA) 为模式细胞探索太赫兹辐射对细胞的生物效应. Caco-2 细胞在 75 cm² 细胞培养瓶中培养完成复苏和扩增,培养基为低糖 DMEM (HyClone, SH-30021.01), 含有 20% 胎牛血清 FBS (BI, 04-001-1A) 和 1% 的青霉素-链霉素 (Solarbio, P1400). 细胞在 37 °C 和 5% CO₂ 的湿润条件下孵育直至覆盖培养瓶表面 70%, 将细胞消化后接种至微流控芯片. 在细胞接种至微流控芯片之前,先对芯片进行清洁灭菌处理. 简单来说,先用 75% 酒精灌注微流控沟道和连接管进行清洁,在生物安全柜中用紫外灯灭菌后,用 50 µg/mL 人类成纤维细胞纤连蛋白 (Sigma-Aldrich, 33016015) 和 100 µg/mL 大鼠来源的鼠尾胶原蛋白 (Roche, 11179179001) 依次

对沟道表面进行包被. 使用细长低吸附移液枪头 (Rainin, 30389291) 将密度为 5×10^6 个/mL 的细胞悬液通过移液枪泵入到微流控沟道中, 在培养箱中静置 3 h 使得细胞贴附, 随后分为静态培养和动态培养. 静态培养中, 细胞贴附后每天进行换液; 动态培养中, 细胞贴附后使用注射泵 (DK Infusetek Co., ISPLab12) 以与肠上皮的生理管腔应力等等的流量 ($0.05 \mu\text{L/s}$ [17,18]) 向微流控沟道中灌注新鲜细胞培养基, 动态和静态均持续培养 4 天.

2.7 辐照条件

在植入细胞后的第二天开始对微流控芯片进行太赫兹辐照. 太赫兹发射源 (Terasense Sub-THz wave source, S/N: 200382) 放置于 COP-PDMS 芯片底部 1.5 cm 处. 采用 0.1 THz、实测平均功率密度为 15 mW/cm^2 的太赫兹波对微流控芯片进行辐照, 每天辐照 10 min, 连续辐照 3 天. 在最后一次辐照后继续培养 6 h, 再进行后续的细胞固定及免疫荧光染色.

2.8 免疫荧光染色

用 3.7% 多聚甲醛固定细胞 10 min 后, 用体积浓度为 0.1% 的 triton X100 (Solarbio, T8200) 在室温下渗透细胞 10 min. 用体积浓度为 5% 的牛血清白蛋白 (Bioforxx, 4240GR100) 覆盖芯片沟道, 并在室温下停留 30 min 以阻断非特异性蛋白的结合, 洗去牛血清蛋白后加入鬼笔环肽标记的染料 (Beyotime, C2207S) 对细胞骨架微丝蛋白 F-actin 进行染色, 孵育时间为 1 h. 随后加入 1:200 稀释的一抗 (细胞紧密连接蛋白 ZO-1 (ProteinTech, 66452-1-Ig) 或桩蛋白 Paxillin (ProteinTech, 10029-1-Ig)), 在 4°C 孵育过夜后加入 1:100 稀释的二抗 FITC (ProteinTech, SA00003-1), 在室温下孵育 1 h 后使用 DAPI 对细胞核进行染色. 免疫荧光染色完成后, 用共聚焦显微镜 (ZEISS LSM 700) 对细胞进行成像, 记录荧光强度和细胞核数, 通过 ImageJ 软件对每个细胞中相应种类蛋白的荧光强度进行定量分析.

2.9 数据分析

每个实验测试的重复次数为 $n \geq 3$. 数据采用平均值 $\pm$ 均值标准误差 (SEM) 表示, 特定情况单

独说明, 实验组之间结果差异的显著性分析采用单因素方差分析和 t 检验. 为了避免统计上的出现 I 型和 II 型误差增加, 本文使用了 Bonferroni 校正和霍尔姆法. 统计分析通过 Microsoft Excel 和 Matlab 完成, p 值小于 0.05 时认为结果具有显著性差异.

3 结果与讨论

3.1 COP 和 PDMS 的太赫兹吸收率

通过对两种材料的太赫兹吸收率的检测发现, PDMS 对太赫兹的吸收系数在低频段时 (小于 1 THz) 随着太赫兹频段上升而增加, 而当太赫兹频率超过 1 THz 后, PDMS 的吸收系数出现最高峰: 约为 20 cm^{-1} (图 2). 不同于 PDMS 的吸收系数随着太赫兹频率变化而产生差异, 在太赫兹频段 0.1—2.4 THz 范围内, COP 的吸收系数维持在 $0.01\text{—}1 \text{ cm}^{-1}$ (图 2) 范围内. 该结果提示了 COP 对太赫兹的透过性高, 对比其他常用高分子材料如 PMMA, PET, PC, PS 和石英在该频段范围的吸收率 [8,10,12,19], COP 将会在未来太赫兹生物效应的研究中发挥巨大作用.

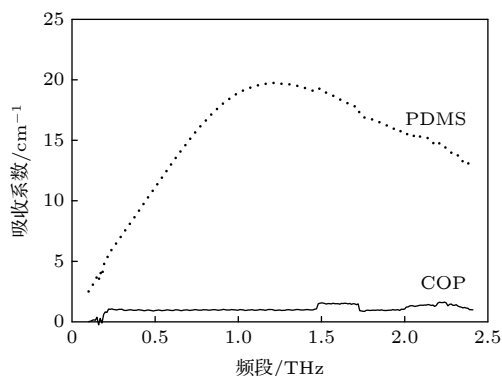


图 2 两种微流控材料——COP 和 PDMS 在太赫兹频段 0.1—2.4 THz 范围内的吸收光谱

Fig. 2. The THz absorption map of two characteristic materials: COP and PDMS, between the frequency from 0.1 to 2.4 THz.

3.2 COP 等离子改性

COP 表面改性结果显示, 经过等离子处理后, 该 COP 板材的表面被成功改性: 未经过改性的板材表面的超纯水液滴呈现球状, 等离子改性后, 超纯水液滴在板子表面张力减小, 呈现平铺状态 (图 A2), 提示了改性后的 COP 表面呈现亲水性.

PDMS 的等离子改性参数及结果在前期的工作中已经完成^[20]. COP 和 PDMS 表面均呈现亲水性, 代表了极性基团的成功引入, 理论上, 其表面进行脱水反应后产生的化学键可以使两种材料紧密黏合.

3.3 COP-PDMS 键合强度

通过推拉力计对 COP-PDMS 的键合强度进行检测后发现, 完全剥离 COP 和 PDMS 模块需要的剪切应力从 0.1 至 0.6 MPa 不等 (图 3(a)). 根据目前已发现的 PDMS 与其他材料的键合强度数据, PDMS 与石英的键合强度最大^[21], 为 0.33 MPa^[22] 至 0.497 MPa^[23,24]. COP-PDMS 键合强度的结果显示, 在外加压强 3750 和 5000 Pa 时, 对应的剪切应力分别为 0.51 MPa 和 0.56 MPa, 均高于 PDMS 与石英的键合强度, 证明了额外加压后, COP-PDMS 能够达到与 PDMS-石英同样甚至更高强度的键合效果. 该研究结果还显示, 不同加压条件下键合的

COP-PDMS 的强度与压强呈正相关关系 (图 3(b)). 在压强较低时 (低于 750 Pa), 加压与键合强度的正相关关系坡度较陡, 提示了在低压条件下, 加压对增加键合强度的效果更明显; 而加压高于 750 Pa 时, 加压与键合强度的正相关关系的坡度变缓, 这是缘于加压后 PDMS 与 COP 增加的接触面积有限且两种材料表面互相反应的极性基团的数量逐渐被饱和.

3.4 COP-PDMS 微流控芯片高灌注量和长时程检测

由于 PDMS-石英键合的微流控芯片的强度和密封性的优势, 其在体外细胞培养中应用广泛, 而在本研究中键合的 COP-PDMS 微流控芯片强度能够达到同样的水平, 为了验证该芯片同样可以用于体外细胞培养, 进一步进行了 COP-PDMS 微流控芯片液体高灌注量和长时程检测以确定其不同细胞培养中应用的稳定性. 本实验中, 根据键合

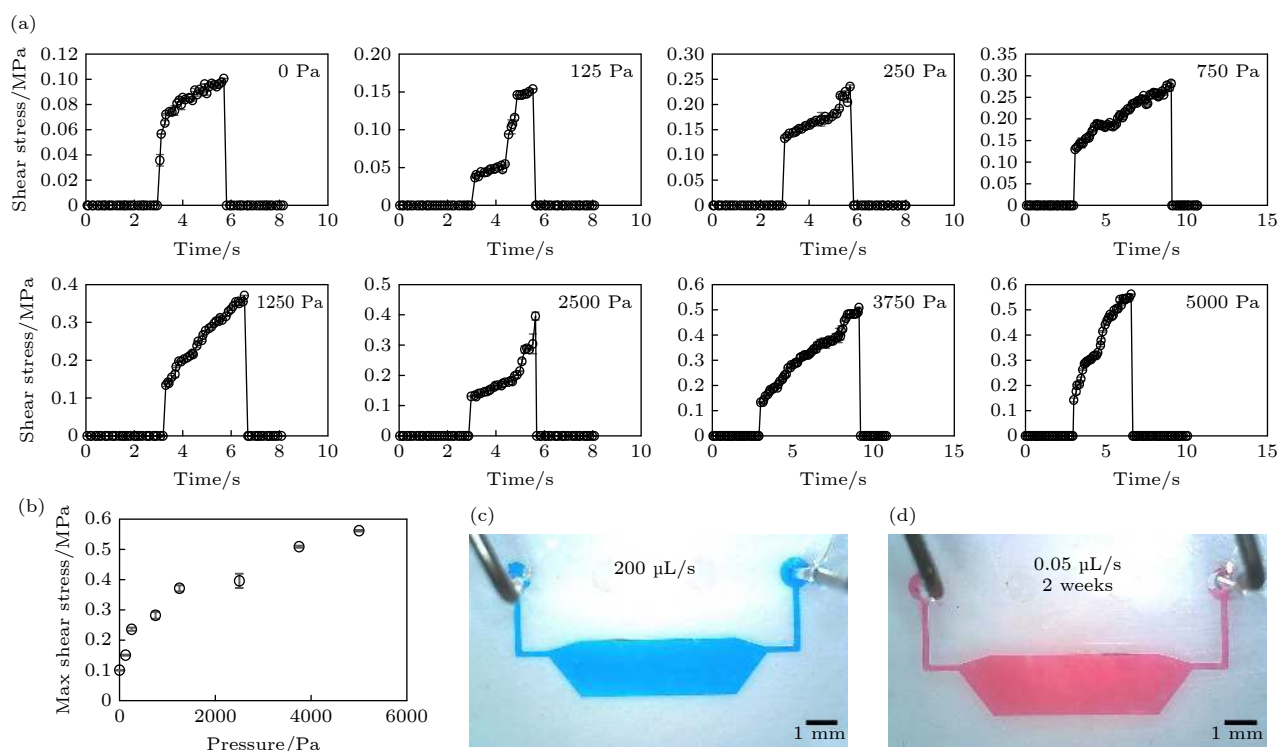


图 3 (a) 键合过程加压后 (0 至 5000 Pa) COP-PDMS 微流控芯片的键合强度测试结果, 键合强度代表的是完全剥离两种材料需要的剪切应力, 该剪切应力通过推拉力计测量得出; (b) 芯片键合强度与额外加压的对应关系; (c) 高灌注速率 (200 $\mu\text{L/s}$) 下沟道变形及密封度变化情况; (d) 2 周长时程动态灌注 (灌注速率为 0.05 $\mu\text{L/s}$) 后沟道变形及密封度变化情况

Fig. 3. (a) Bonding strength test results of COP-PDMS microfluidic device with the vary compressions (0 to 5000 Pa) during the bonding process. The bonding strength represents the shear stress required for completely stripping two materials, which is measured by push-tension meter. (b) The corresponding relationship between the bonding strength of microfluidic device and the compressions during the bonding process. (c) The seal and deformation change of channels and chamber at high fluid perfusion rate (200 $\mu\text{L/s}$). (d) The seal and deformation change of channels and chamber after a 2-week time-course dynamic perfusion (0.05 $\mu\text{L/s}$).

强度结果, COP-PDMS 芯片的键合条件为表面加压 5000 Pa. 基于微流控沟道的设计参数, 计算出了在 COP-PDMS 微流控芯片中模拟生物体内各个器官组织的流体剪切应力所需要的流量 (表 1). 根据计算结果, 采用对应的流量对上述芯片沟道的密封性、完整性进行了测试. 参考表 1 中的结果, 用于测试的流体流量为 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 1, 2, 5, 10, 50, 100, 150, 200 $\mu\text{L/s}$. 测试结果表明, 200 $\mu\text{L/s}$ 及以下的流量产生的剪切应力均不会对 COP-PDMS 微流控芯片的沟道产生形变且不会使两种材料剥离 (图 3(c)). 长时程检测的结果显示, 在经过 2 周、流量为模拟肠腔生物剪切应力的 0.05 $\mu\text{L/s}$ 的灌注后, COP-PDMS 芯片的沟道形状、密封性均未发生变化. 该结果证明, 该 COP-PDMS 微流控芯片的键合条件能够模拟各个器官体内的生物剪切应力, 并能够在长时间的灌注下保持形状和密封性不变, 从而满足后续的生物实验.

表 1 生物体内各个组织器官中的流体剪切应力及在 COP-PDMS 微流控芯片中模拟对应流体剪切应力需要的流体流量

Table 1. Shearing stress in the *in-vivo* tissues and the corresponding fluidic perfusion rate in the COP-PDMS microfluidic device to simulate the shearing stress.

器官	流体剪切应力 $\tau/(\text{dyne}\cdot\text{cm}^{-2})$		对应微流控流量 $Q/(\mu\text{L}\cdot\text{s}^{-1})$	
	最小值	最大值	最小值	最大值
肝脏 ^[25]	0.1	0.5	0.2	1.1
肾脏 ^[26]	0.2	5.0	0.4	10.7
肠道血管 ^[27,28]	2.2	5.5	4.8	11.7
主动脉 ^[25]	1.0	22.0	2.1	47.0
动脉 ^[17,29]	10.0	70.0	21.3	149.4
静脉 ^[30,31]	1.0	6.0	2.1	12.8
毛细血管 ^[25,32]	3.0	95.0	6.4	202.8
活肾小管 ^[17,18]	0.2		0.4	
肠上皮的生理管腔应力 ^[17,18]	0.025		0.0534	

3.5 COP-PDMS 微流控芯片中的动态和静态细胞培养

将肠上皮细胞 Caco-2 接种至 COP-PDMS 微流控芯片后, 首先对比了短期静态培养和动态培养后细胞的贴附生长情况, 验证了在该微流控芯片中动态培养的细胞能够更近似地模拟体内环境中的细胞, 表现为动态培养的肠上皮细胞能够表达更多的细胞间紧密连接蛋白 ZO-1 和细胞骨架微丝蛋

白 F-actin (图 A3(a)). ZO-1 蛋白表达量是肠上皮细胞的一项重要特征, 也是判断肠上皮细胞之间是否形成紧密连接的重要依据. 从荧光染色结果来看, 动态培养的细胞间的 ZO-1 表达出连续的荧光, 且荧光强度高于静态培养的细胞. 相比于传统肠上皮细胞的 3 周静态培养模型以获得细胞极化和胞间紧密连接, 该结果提示了动态流体灌注产生的生物剪切应力能够快速促进肠上皮细胞的极化, 从而促使细胞在短时间合成大量的 ZO-1, 快速形成胞间紧密连接, 这一结果与已报道的 PDMS 与其他材料键合后形成的微流控芯片的结果一致^[33–36]. 微丝蛋白 F-actin 不仅能够作为细胞支架, 还参与细胞器转运、细胞分裂、细胞运动和信号传导. 我们发现, 动态培养下的细胞的骨架表现出了一定的延展性, 且 F-actin 的荧光强度更强, 提示了在动态培养条件下产生的生物剪切应力能够促进细胞中微丝蛋白间的分子相互作用, 从而促进微丝蛋白的组装, 这一发现也在其他类型的微流控芯片中被报道^[37,38]. 与细胞黏附和迁移有关的桩蛋白 Paxillin 在两种培养条件下也表现出显著性差异 (图 A3(b)), 动态培养下的细胞表达出更高的 Paxillin, 提示了生物剪切应力在细胞黏附方面起到了促进作用, 这一发现与前期报道的剪切应力可促进 Paxillin 表达的结果一致^[39,40]. 基于这些发现, 我们在后续太赫兹生物效应的研究中选用了动态培养模型.

3.6 太赫兹辐照对细胞的生物效应

将在 COP-PDMS 微流控芯片中动态培养的 Caco-2 细胞经 0.1 THz 每日辐照 10 min, 辐照 3 天后进行细胞免疫荧光染色, 检测 Caco-2 细胞中 ZO-1, Paxillin 和 F-actin 的表达及分布 (图 4(a) 和图 4(b)). 从 F-actin 染色的图片上可以看出, 未进行太赫兹辐照的细胞表现出舒展、向外扩散的形态, 细胞边缘规则光滑; 而经太赫兹辐照后 Caco-2 细胞有一定程度的收缩, 游离的未与其他细胞接触的细胞边缘呈一定的毛刺状, 提示太赫兹辐照后的肠上皮细胞与培养介质可能发生贴附减弱的现象. 从 F-actin 的表达水平上看 (图 4(c)), 辐照后的 F-actin 蛋白量并未显著改变, 但从图中看出, 太赫兹辐照的 Caco-2 细胞中 F-actin 形成的纤维状结构减少. Yamazaki 等^[5]前期报道了太赫兹辐射能够影响细胞微丝蛋白 Actin 的聚合, 本文在细胞中观

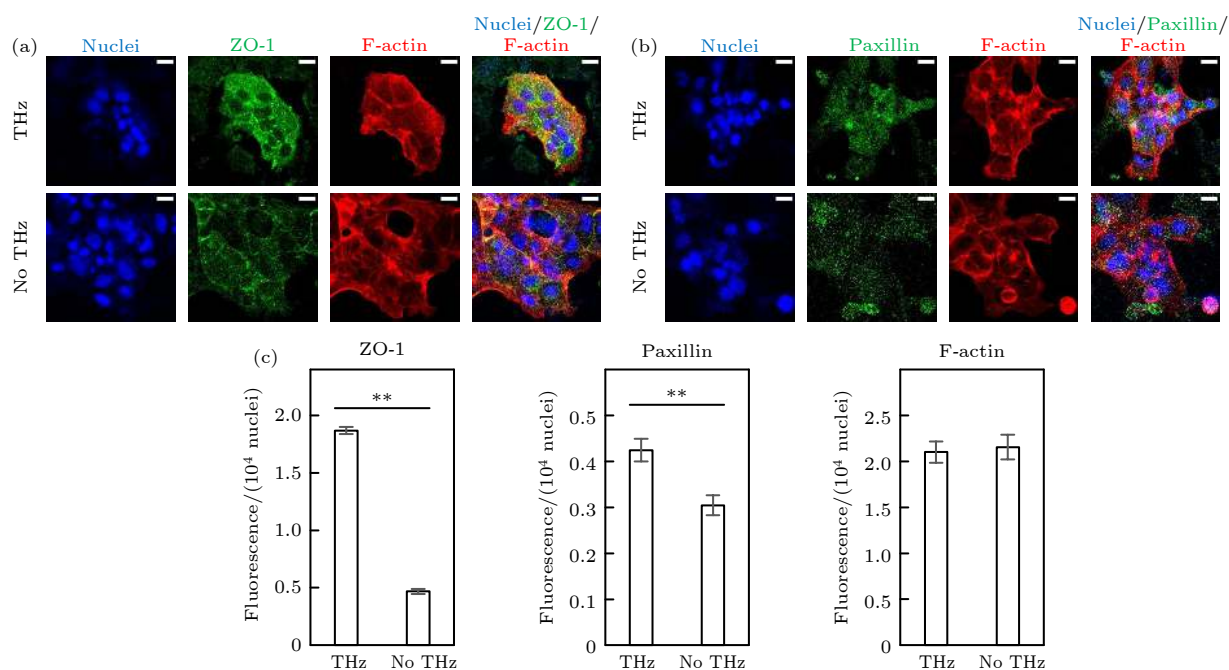


图4 太赫兹辐照对 COP-PDMS 微流控芯片中动态培养的 Caco-2 细胞的 ZO-1, Paxillin 和 F-actin 的免疫荧光检测 (图中基准尺为 20 μm) (a) ZO-1 与 F-actin 的免疫荧光染色; (b) Paxillin 与 F-actin 的免疫荧光染色; (c) 对 (a) 和 (b) 图中太赫兹辐照前后 ZO-1, Paxillin 和 F-actin 免疫荧光强度定量分析结果 (t 检验显著性差异: $p < 0.05$, *; $p < 0.01$, **)

Fig. 4. Immunofluorescence staining results of Caco-2 cells that are dynamically cultured in COP-PDMS microfluidic device, before and after terahertz irradiation (scale bar: 20 μm). (a) The confocal result of ZO-1 and F-actin. (b) The confocal result of Paxillin and F-actin. (c) Quantitative analysis of immunofluorescence intensity of ZO-1, Paxillin and F-actin of the cells in panel (a) and (b): The quantification is determined as immunofluorescence intensity corresponding to 10^4 nuclei (significance of t -test: $p < 0.05$, *; $p < 0.01$, **).

察到了太赫兹辐照后细胞内 F-actin 聚集形态的变化, 进一步提示太赫兹可能对细胞内 Actin 蛋白间的相互作用具有调控作用。

对 Caco-2 细胞中 ZO-1 的免疫荧光染色结果显示, 未经辐照的 Caco-2 细胞中 ZO-1 在细胞膜表面特别是相邻细胞相互接触的细胞膜界面上表现出较亮和较粗的荧光; 而在太赫兹辐照后的 Caco-2 细胞中, ZO-1 在细胞内呈现弥散样分布, 其在细胞膜上的定位不明显。对 ZO-1 荧光强度进行定量分析发现, 辐照后的肠上皮细胞 ZO-1 的水平是未经太赫兹辐照细胞的 4 倍。这些结果显示太赫兹辐照可以改变 Caco-2 细胞中胞间紧密连接蛋白 ZO-1 在细胞内的分布, 促进 ZO-1 蛋白水平的升高, 提示太赫兹能够对细胞紧密连接的结构和功能产生影响。此外, 对桩蛋白 Paxillin 的免疫荧光检测也发现, 太赫兹辐照后的 Caco-2 细胞中 Paxillin 的荧光信号强度增强, 且部分细胞中 Paxillin 出现了局部聚集分布的现象 (图 4(b)), 这一结果提示太赫兹辐照可以提高 Paxillin 蛋白的水平, 且对细胞与基质的黏附产生的影响。

综合上述结果, 我们认为 0.1 THz 辐照可能会减弱细胞外及细胞间的黏附作用, 推测 ZO-1 与 Paxillin 蛋白水平的升高则可能是细胞应对黏附作用降低的一种代偿性反应, 进一步详细的机制仍需要更深入的实验研究。

4 结 论

本文开发了新的 COP 与 PDMS 键合方法, 设计并制备了适用于太赫兹细胞水平生物效应研究的 COP-PDMS 微流控芯片。该键合方法制备的 COP-PDMS 微流控芯片黏合强度和密封性均能达到与目前常用的微流控材料的相同水平, 并且在瞬时高灌注量和长时程灌注检测中, 能保持沟道无形变且密封性完好, 可用于体外细胞的动态培养、太赫兹辐照处理及进一步的激光共聚焦显微镜观察, 为太赫兹细胞水平生物效应的研究提供了便利的条件。基于该芯片开展了肠上皮细胞 Caco-2 的动态培养及 0.1 THz 对细胞黏附功能影响的研究, 发现 0.1 THz 可引起肠上皮细胞胞间紧密连接蛋白

ZO-1 和桩蛋白 Paxillin 的水平升高及细胞黏附状态的改变, 提示辐照可能会减弱细胞外及细胞间的黏附作用. 基于本研究制备的 COP-PDMS 微流控芯片, 未来可以进一步开展 0.1 THz 对细胞黏附功能影响的实时动态观察, 以深入揭示其作用的过程和分子机制.

感谢青岛青源峰达太赫兹科技有限公司在 COP 和 PDMS 样片太赫兹吸收率检测中的帮助; 感谢西安电子工程研究所石东辰老师在推拉力计建模、软件调试和测试中的帮助; 感谢西安交通大学生命科学与技术学院许丹老师提供的 Caco-2 细胞.

附录A 微流控芯片设计、等离子处理及细胞培养的免疫荧光检测结果

图 A1 给出了微流控芯片沟道设计 CAD 图及设计参数. 图 A2 为 COP 材料等离子改性前后亲水性测试, 测试结果显示, 经过发射功率为 150 W, 时间为 60 s 的等离子处理后, COP 材料表面呈现明显的亲水性: 滴落在表面的液滴由未处理前的球状变为平铺状. 图 A3 给出了在 COP-

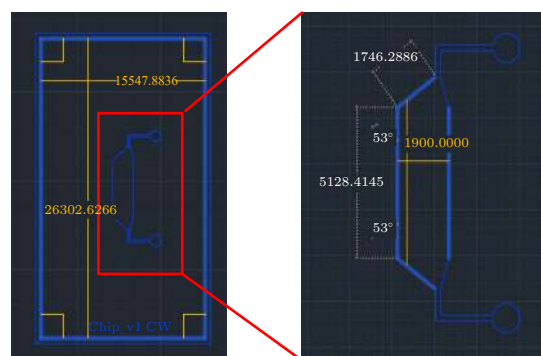


图 A1 微流控芯片沟道设计 CAD 图及设计参数

Fig. A1. CAD drawing and design parameters of the channel design of microfluidic chip.

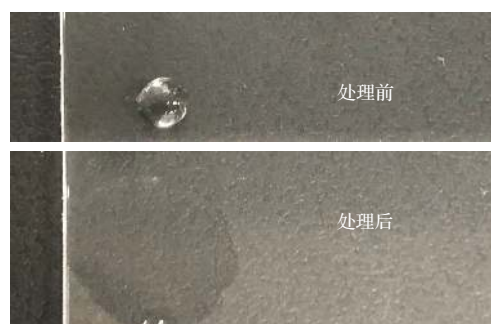


图 A2 COP 材料等离子改性前后亲水性测试

Fig. A2. Hydrophilicity test of COP material before and after plasma modification.

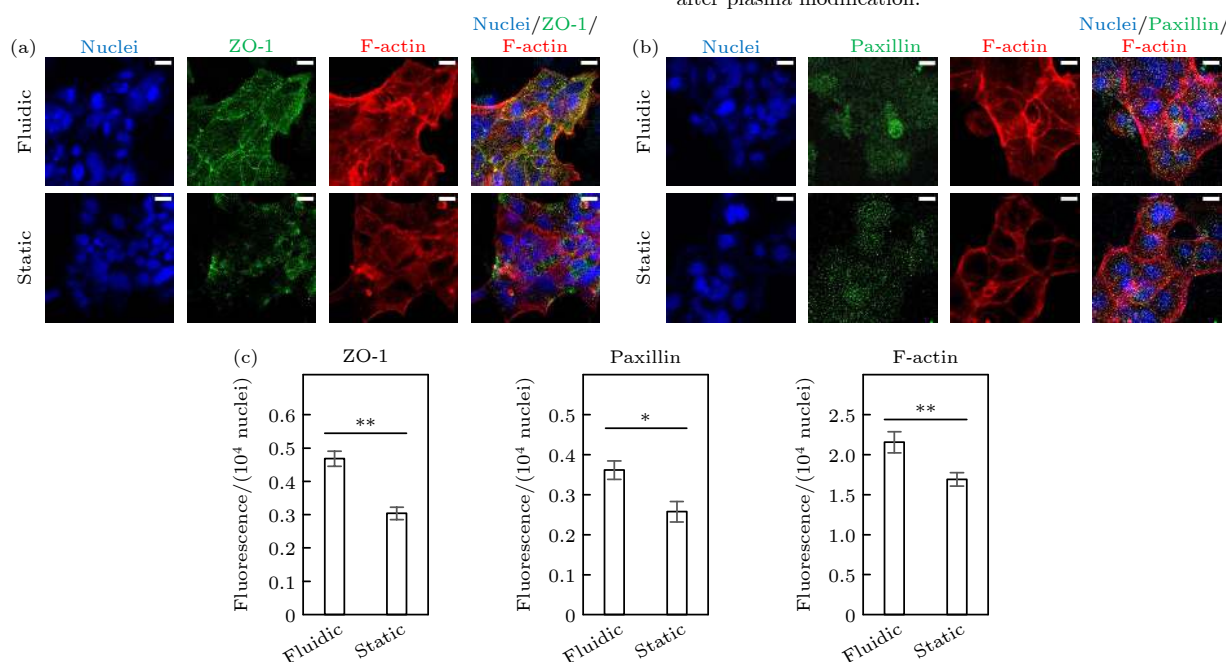


图 A3 在 COP-PDMS 微流控芯片中动态和静态培养中, Caco-2 细胞的 ZO-1, Paxillin 和 F-actin 的免疫荧光检测 (图中基准尺为 20 μm) (a) ZO-1 与 F-actin 的免疫荧光染色; (b) Paxillin 与 F-actin 的免疫荧光染色; (c) 对 (a) 和 (b) 图中太赫兹辐照前后 ZO-1, Paxillin 和 F-actin 免疫荧光强度定量分析结果 (t 检验显著性差异: $p < 0.05$, *; $p < 0.01$, **)

Fig. A3. Immunofluorescence staining results of Caco-2 cells that are dynamically and statically cultured in COP-PDMS microfluidic device (scale bar: 20 μm). (a) The confocal result of ZO-1 and F-actin. (b) The confocal result of Paxillin and F-actin. (c) Quantitative analysis of immunofluorescence intensity of ZO-1, Paxillin and F-actin of the cells in panel (a) and (b): The quantification is determined as immunofluorescence intensity corresponding to 10⁴ nuclei (significance of t -test: $p < 0.05$, *; $p < 0.01$, **).

PDMS 微流控芯片中动态和静态培养中, Caco-2 细胞的 ZO-1, Paxillin 和 F-actin 的免疫荧光检测结果. 结果显示, 动态培养下的肠道细胞可被快速极化, 形成紧密连接结构, 并呈现与静态培养不同的细胞形态.

参考文献

- [1] Fröhlich H 1975 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **72** 4211
- [2] Smye S W, Chamberlain J M, Fitzgerald A J, Berry E 2001 *Phys. Med. Biol.* **46** R101
- [3] Qin J, Ying Y, Xie L 2013 *Appl. Spectrosc. Rev.* **48** 439
- [4] Greschner A A, Ropagnol X, Kort M, Zuberi N, Perreault J, Razzari L, Ozaki T, Gauthier M A 2019 *J. Am. Chem. Soc.* **141** 3456
- [5] Yamazaki S, Harata M, Idehara T, Konagaya K, Yokoyama G, Hoshina H, Ogawa Y 2018 *Sci. Rep.* **8** 9990
- [6] Titova L V, Ayesheshim A K, Golubov A, Fogen D, Rodriguez-Juarez R, Hegmann F A, Kovalchuk O 2013 *Biomed. Opt. Express* **4** 559
- [7] Olshevskaya J S, Kozlov A, Petrov A K, Zapara T A, Ratushnyak A 2010 *Vestn. Novosib. State Univ. Ser. Phys.* **5** 185
- [8] Alfihed S, Holzman J F, Foulds I G 2020 *Biosens. Bioelectron.* **165** 112393
- [9] Naftaly M, Gregory A 2021 *Appl. Sci.* **11** 6733
- [10] Cunningham P, Valdes N, Vallejo F, Hayden L, Polishak B, Zhou X H, Luo J, Jen A, Williams J, Twieg R 2011 *J. Appl. Phys.* **109** 043505
- [11] Alfihed S, Bergen M H, Ciocoiu A, Holzman J F, Foulds I G 2018 *Micromachines-Basel* **9** E453
- [12] Cheng C, Zhu Z, Li S, Ren G, Zhang J, Cong H, Peng Y, Han J, Chang C, Zhao H 2019 *RSC Adv.* **9** 20240
- [13] George P A, Hui W, Rana F, Hawkins B G, Smith A E, Kirby B J 2008 *Opt. Express* **16** 1577
- [14] Wang C, Dang T, Baste J, Joshi A A, Bhushan A 2021 *FASEB J.* **35** e21291
- [15] Wang C, Tanataweethum N, Karnik S, Bhushan A 2018 *ACS Biomater. Sci. Eng.* **4** 1377
- [16] Xu B Y, Yan X N, Xu J J, Chen H Y 2012 *Biomicrofluidics* **6** 16507
- [17] Jang K J, Mehr A P, Hamilton G A, McPartlin L A, Chung S, Suh K Y, Ingber D E 2013 *Integr. Biol.* **5** 1119
- [18] Kim S W, Ehrman J, Ahn M R, Kondo J, Lopez A A M, Oh Y S, Kim X H, Crawley S W, Goldenring J R, Tyska M J, Rericha E C, Lau K S 2017 *Mol. Biol. Cell* **28** 3043
- [19] D'Angelo F, Mics Z, Bonn M, Turchinovich D 2014 *Opt. Express* **22** 12475
- [20] Kim H T, Jeong O C 2011 *Microelectron. Eng.* **88** 2281
- [21] Borók A, Laboda K, Bonyár A 2021 *Biosensors-Basel* **11** 292
- [22] Kratz S R A, Bachmann B, Spitz S, Höll G, Eilenberger C, Goeritz H, Ertl P, Rothbauer M 2020 *Sci. Rep.* **10** 1400
- [23] Xiong L, Chen P, Zhou Q 2014 *J. Adhes. Sci. Technol.* **28** 1046
- [24] Ouellet E, Yang C W, Lin T, Yang L L, Lagally E T 2010 *Langmuir* **26** 11609
- [25] Rashidi H, Alhaque S, Szkolnicka D, Flint O, Hay D C 2016 *Arch. Toxicol.* **90** 1757
- [26] Kimura H, Nishikawa M, Yanagawa N, Nakamura H, Miyamoto S, Hamon M, Hauser P, Zhao L, Jo O D, Komeya M, Ogawa T, Yanagawa N 2018 *Biomicrofluidics* **12** 044107
- [27] Qamar M I, Read A E 1987 *Gut* **28** 583
- [28] Takahashi T 2011 *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **57** 265
- [29] Paszkowiak J J, Dardik A 2003 *Vasc. Endovas. Surg.* **37** 47
- [30] van Haaften E E, Wissing T B, Rutten M C M, Bulsink J A, Gashi K, van Kelle M A J, Smits A, Bouten C V C, Kurniawan N A 2018 *Tissue Eng. Part C* **24** 418
- [31] Morinaga K, Okadome K, Kuroki M, Miyazaki T, Muto Y, Inokuchi K 1985 *J. Vasc. Surg.* **2** 430
- [32] Koutsiaris A G, Tachmitzi S V, Batis N 2013 *Microvasc. Res.* **85** 34
- [33] Tan H Y, Trier S, Rahbek U L, Dufva M, Kutter J P, Andresen T L 2018 *PLoS One* **13** e0197101
- [34] Delon L C, Guo Z, Oszmiana A, Chien C-C, Gibson R, Prestidge C, Thierry B 2019 *Biomaterials* **225** 119521
- [35] Chi M, Yi B, Oh S, Park D, Sung J H, Park S 2015 *Biomed. Microdevices* **17** 9966
- [36] Sakharov D, Maltseva D, Knyazev E, Nikulin S, Poloznikov A, Shilin S, Baranova A, Tsypina I, Tonevitsky A 2019 *BMC Syst. Biol.* **13** 19
- [37] Strelnikova N, Herren F, Schoenenberger C A, Pfohl T 2016 *Front. Mater.* **3** 20
- [38] Spuul P, Chi P Y, Billottet C, Chou C F, Génot E 2016 *Methods* **94** 65
- [39] Cheng M, Guan X, Li H, Cui X, Zhang X, Li X, Jing X, Wu H, Avsar E 2013 *PLoS One* **8** e67675
- [40] Manevich E, Grabovsky V, Feigelson S W, Alon R 2007 *J. Biol. Chem.* **282** 25338

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Fabrication of cyclic olefin polymer and polydimethylsiloxane co-bonded microfluidic device and its applications in terahertz biological effects on intestinal cells^{*}

Wang Cheng-Yao¹⁾ Li Xu²⁾ Lu Xiao-Yun^{1)2)†}¹⁾ (National Center for International Research on Transient Electromagnetics & Applications (TEA),

Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

²⁾ (Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, Institute of Mitochondrial Biology and Medicine,

School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

(Received 28 September 2021; revised manuscript received 22 November 2021)

Abstract

The current research on the terahertz biological effects at a cellular level is limited by the conventional petri dishes used for cell culture, which cannot be directly used for confocal laser microscopy. In this research, the cycloolefin polymer (COP), a material that possesses low terahertz absorption rate but excellent optical property for microscopy, is bonded to polydimethylsiloxane (PDMS), thereby developing a novel COP-PDMS microfluidic device by using the techniques of soft etching, photolithography, plasma cleaning, high-temperature and high-pressure incubation. The bonding strength of resulting device is tested by using a push-tension meter. The results indicate that the developed device shows a bonding strength as strong as the device fabricated by quartz and PDMS, which is thought as the tightest binding in the multiple types of microfluidic device. In addition, by perfusing the device chamber at a high flow rate (200 $\mu\text{L/s}$) and long-term time-course (2 weeks), which simulates the dynamic shearing stress occurring in *in-vivo* organs and tissues, this COP-PDMS microfluidic device can still maintain the original shape and sealing property, indicating that this device qualifies the requirements of the following dynamic cell culture.

The biological effects of terahertz on the cells are explored by using this COP-PDMS microfluidic device mentioned above. In this device, we develop the dynamic culture of intestinal epithelial cells Caco-2 with a perfusion rate of 0.05 $\mu\text{L/s}$, which meets the findings of the *in-vivo* gastrointestinal lumen shearing stress. The Caco-2 cells are then irradiated with 0.1 THz wave with the power of 15 mW/cm² for 3 days, and the irradiation duration is 10 min per day. The biological effects of terahertz irradiation on the intercellular tight junction protein ZO-1, the Paxillin relating to the cell adhesion and migration, and the cytoskeletal microfilament protein F-actin of Caco-2 cells are detected in the device directly using the technique of immunofluorescence staining.

The results show that the morphology of cell adhesion as well as the level and distribution of ZO-1 and Paxillin are changed. In brief, the protein expression of ZO-1 and Paxillin are induced more by the terahertz irradiation, while the F-actin is not influenced by the irradiation. As can be seen from the F-actin results, the cells without terahertz irradiation show a spread and outward shape with regular smooth cell edge while a contraction and burr shape of cell edge are shown after irradiation, suggesting that the cell adhesion is weakened after irradiation. Even though the expression level of F-actin is consistent, the changed morphology indicates that terahertz may regulate the interaction and aggregation among actin proteins in cells.

^{*} Project supported by the Joint Fund of the National Natural Science Foundation of China and the China Academy of Engineering Physics (Grant No. U2030105).

[†] Corresponding author. E-mail: luxy05@xjtu.edu.cn

Interestingly, the ZO-1 presents diffuse distribution in the cells and its location on the cell membrane is not obvious, that is, a large amount of ZO-1 expresses not only on the cell membrane but also in the intracellular matrix after the irradiation. The expression of Paxillin is enhanced after terahertz irradiation, and some cells show local aggregation and distribution of Paxillin. These indicate that the terahertz irradiation might affect the biomolecular mechanism of synthesis and distribution of protein. The COP-PDMS co-bonded microfluidic device developed in this study provides a convenient and effective platform for exploring the biological effects of terahertz irradiation on cells, and is expected to be further used for real-time research on the effects of terahertz on cells and molecules in the future.

Keywords: cyclic olefin polymer, microfluidic device, terahertz biological effects

PACS: 87.50.up, 81.05.-t, 87.85.Ox

DOI: [10.7498/aps.70.20211807](https://doi.org/10.7498/aps.70.20211807)

专题: 太赫兹生物物理

太赫兹技术在胶质瘤诊疗中的应用: 从组织分级到分子分型*

穆宁¹⁾ 杨川艳¹⁾ 马康¹⁾ 全玉莲¹⁾ 王诗¹⁾ 赖颖¹⁾
李飞¹⁾ 王与焱^{2)†} 陈图南^{1)‡} 徐德刚²⁾ 冯华¹⁾

1) (陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院神经外科, 重庆 400038)

2) (天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072)

(2021年12月29日收到; 2022年1月26日收到修改稿)

太赫兹波(terahertz, THz)是位于微波和红外之间介观尺度波长的电磁波,因其低电离性和指纹性的特点,在生物医学领域有着巨大的应用潜力,尤其是在肿瘤的术中定位定性诊断方面.而对于定位定性诊断需求最迫切的肿瘤为胶质瘤,因其侵袭性和异质性,切除后极易复发且对临近脑区神经功能有显著影响,快速确定瘤体边界以及肿瘤病理学特征,是开展胶质瘤精准诊疗和临床研究的重要前提.本文总结了胶质瘤诊断的生物物理技术,梳理了太赫兹波这一新兴技术在胶质瘤诊断方面所取得的研究成果.进一步,基于胶质瘤组织病理和分子病理整合诊断研究进展,提出不同分子分型肿瘤组织在太赫兹波段可能具有不同“特异性蛋白组成”的太赫兹肿瘤亚型识别机制假说,结合脑组织生物学特点与体液中胶质瘤标志物检测潜力,全面设想未来太赫兹波在胶质瘤临床诊疗中的应用模式和发展前景.

关键词: 太赫兹技术, 胶质瘤, 组织分级 分子分型, 诊断

PACS: 87.64.-t, 87.80.Dj, 87.85.D-, 78.40.-q

DOI: 10.7498/aps.71.20212419

1 引言

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性实体瘤,恶性胶质瘤具有高度的侵袭性和异质性,在神经功能丰富而重要结构密集的大脑中可不断生长,而被破坏的中枢神经系统又难以实现结构再生和功能重建,其后果是恶性胶质瘤患者的身心残疾率高、生存期短且生存质量差^[1].与绝大多数实体瘤治疗策略类似,尽可能精准地切除瘤体是胶质瘤目前得到有效控制的基础,而精准手术的前提是精准的识别^[2].目前,尽管现有的神经肿瘤检测技术和

仪器较好地解决了术前肿瘤的定位问题,但对于术中诊断与病灶识别,特别是面对浸润型神经肿瘤的深度、边界与分子分型精准识别,始终缺乏快捷而有效的技术手段.因此,发展快速定位和定性诊断技术为目前肿瘤研究的热点之一.为了实现胶质瘤的精准识别,多个领域专家均将太赫兹波谱与成像列为了重要的候选方案.

太赫兹(terahertz, THz)波因其低电离、无标记、指纹性等特性广泛应用于生物医学研究^[3,4].太赫兹时域光谱(terahertz time-domain spectroscopy, THz-TDS)可反映生物样品的分子集体的非对称性振动/转动和极性基团振动/转动引起的偶极矩

* 国家自然科学基金(批准号: 82173388)、国家重点基础研究发展计划(批准号: 2015CB755405)和陆军军医大学人才培养方案(批准号: 2019MPRC021/XZ-2019-505-051)资助的课题.

† 通信作者. E-mail: ctn@tmmu.edu.cn

‡ 通信作者. E-mail: yuyewang@tju.edu.cn

的变化, 获得特异性介电参数; 同时在复杂生物组织检测中, 由于太赫兹波的单光子能量较低且对水吸收敏感, 其光谱成像可以安全有效地反映不同生物组织成分结构的宏观整体差异. 因此, 近几年太赫兹技术在肿瘤病灶区域定位及病理学定性快速检测方面得到了大量应用研究^[5-14].

本综述主要围绕太赫兹技术在胶质瘤诊断的研究进展和展望, 分为以下几个部分: 1) 总结当前胶质瘤诊断的生物物理技术及其局限性; 2) 简要回顾应用于生物医学的太赫兹探测技术, 以及基于太赫兹光谱成像技术在胶质瘤诊断方面所取得的成果, 进而提出不同分子分型肿瘤组织在太赫兹波段可能具有不同“特异性蛋白组成”的太赫兹肿瘤亚型识别机制假说; 3) 结合胶质瘤脑组织生物学特点和体液中胶质瘤标志物, 探讨太赫兹波在胶质瘤检测中的临床应用模式和前景.

2 胶质瘤客观诊断技术需求与现实局限

2.1 胶质瘤疾病特性决定了其对“同步定位定性”的高度精准诊断需求

胶质瘤是颅内最常见的原发性肿瘤, 其发病率大约占中枢神经系统肿瘤的 80%^[15]. 即使采用标准化的治疗, 胶质瘤患者的预后仍不容乐观^[1]. 由于脑胶质瘤呈浸润性生长, 当肿瘤毗邻或累及神经功能结构时, 即便应用手术显微技术, 也不能达到既安全切除肿瘤、又不损伤神经结构的理想状态. 因此, 实现胶质瘤精准切除是当前神经外科诊治最基本的目标. 这就要求术中实现胶质瘤的“定位”及“定

性”: 定位需要实现的是变肿瘤边界的不可见为可见, 定性需要实现肿瘤病理性质的不可见为可见; 实现了肿瘤位置和性质的“可见”, 就有可能以手术为起点, 开展包括手术策略、综合诊疗策略上的精准诊疗.

当前临床肿瘤定性主要依赖于病理学方法. 根据肿瘤组织的形态学特征 (细胞性质、核分裂、核异型、微血管增殖和坏死等) 可将神经胶质瘤分为 1—4 级^[15,16]; 这种组织学分级是判断和区分不同神经胶质瘤预后的传统手段, 也是确定治疗方案的重要依据. 但在长期使用过程中, 这种组织病理分型的不足也逐渐显现, 首先这种分型主要依据胶质瘤在传统光学显微镜下的形态学表现基础上再辅以免疫组化技术, 更多的是依靠病理科医师的主观观察, 然而组织学观察者的判读可能存在差异^[17]; 其次, 胶质瘤细胞存在多样性, 导致组织病理学诊断结果可能囊括不同的细胞亚群, 而不同亚型的肿瘤细胞可能带来显著差异的疾病预后, 仅仅依赖组织分型无法做到尽可能细致的判断^[2,15,18-20]. 2016 年, 世界卫生组织中枢神经系统 (World Health Organization-Central Nervous System, WHO-CNS) 纳入了异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH)、地中海贫血/智力低下基因 (Alpha Thalassemia/mental Retardation syndrome X-linked gene, ATRX)、染色体 1p 和 19q 杂合性缺失 (1p/19q loss of heterozygosity, 1p/19q LOH) 等分子标志物, 在肿瘤分类中结合肿瘤组织病理及其分子病理信息, 使相关诊断水平有所提高. 这标志着中枢神经系统肿瘤诊断进入“整合”诊断时代^[20,21] (图 1). 因此, 快速提取肿瘤分子病理特征是胶质瘤准确诊断和

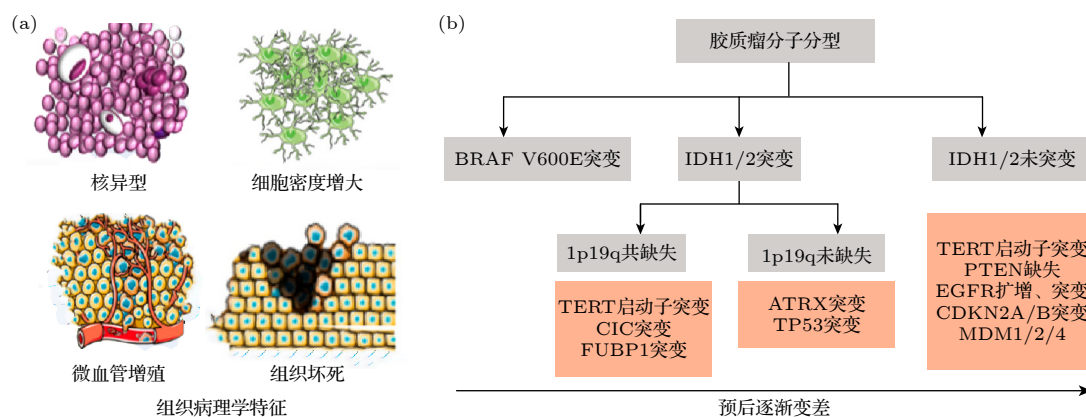


图 1 基于“组织病理”和“分子病理”联合诊断标准 (a) 肿瘤细胞形态学特征; (b) 胶质瘤分子分型

Fig. 1. Based on a combination of histopathology and molecular pathology: (a) Morphological characteristics of tumor cells; (b) molecular typing of gliomas.

临床研究的重要依据,也是提高临床治疗效果的重要前提^[16,22].

肿瘤的定位主要依赖影像学方法. 由于影像学“定位”和病理学“定性”无法完美结合,当前临床上主要依赖影像学技术行手术前规划,依靠可见光波段显微镜进行手术,当手术中肿瘤边界区域难以抉择时,往往根据术者经验判断,先行切除少量临界组织进行快速(15—60 min)术中病理检测来获得初步定性提示,再根据提示判断是否已经到达肿瘤边界. 即便如此“粗略”,由于缺乏“定性同时定位”的技术,该模式已然成为当前医学领域最优的选择和应用最广的方法.

在临床治疗和研究过程中,快速获取胶质瘤定位及定性信息,是开展胶质瘤精准诊疗和临床研究的重要前提. 尽可能早地获取肿瘤分子分型信息,将带来一系列重要的临床进展. 1) 弥补术中快速病理检测的局限: 在手术中,部分患者组织病理学未见某种特定肿瘤大体特征,但依据其分子特点,仍可做出诊断,辅助手术决策(如存在 IDH 突变、1p/19q 共缺失,则高度提示少突胶质细胞瘤的诊断结果); 2) 辅助手术策略的制定: 例如, IDH 突变型胶质瘤术后预后良好,在手术实行全切方案最

佳,若术中快速获取的这一结果,可供主刀医师进行术中决策; 3) 术中精准划定肿瘤边界: 胶质瘤具有极强的侵袭性和异质性,依据视觉判断和影像导航难以实现精准的边界识别,多切造成残疾、少切极易复发,术中快速病理,可以实现神经医生“定位同时定性”的术中病理学边界划定追求; 4) 为术后综合治疗方案的制定提供更早、更全面的分子病理学依据.

2.2 现有定位定性技术及其局限性

当前主流的胶质瘤“定位定性”技术如图 2 所示,主要分为影像学技术与病理学技术、分子生物学技术等,表 1 重点阐述这些技术的优缺点.

2.2.1 影像学技术

电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT)^[23,24] 又称 X 射线电子计算机断层扫描仪,分为平扫和增强扫描,具有高分辨率、无前后重叠、病灶细节清晰、分期准确、扫描时间短等诸多优点. CT 可显示颅内占位性病变,能较清楚的对比分析术后渗血或积血,因此该技术可减少积血对胶质瘤术后影像学诊断所受的干扰;可有效检测脑组织血

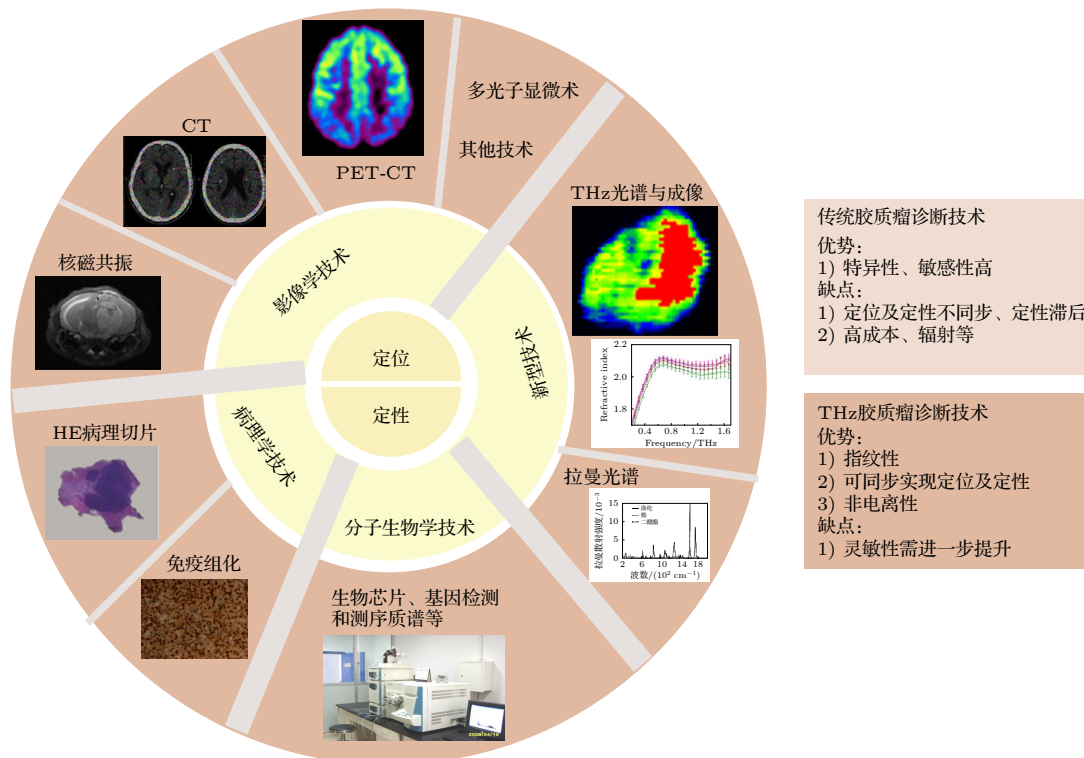


图 2 胶质瘤诊断方法

Fig. 2. Diagnostic methods for glioma.

表 1 当前胶质瘤临床诊断方法
Table 1. Current clinical diagnosis of glioma.

	诊断方式	标记物	对健康组织损伤	局限性	应用效果对比	检测信息
影像学诊断	CT	^{18}F ; ^{11}C ; ^{64}Cu	微量辐射暴露	对软组织的分辨率和敏感性相对较低, 成像参数少	适用于术后早期病人的检查及因手术银夹不能行 MRI 检查者	实现定位, 部分定性
	PET-CT	碘剂; 钆剂; 金	辐射引起微量组织损伤	辐射大、价格昂贵, 缺乏解剖相关性	特异性高, 具有较高阳性预测值与准确性, 阴性预测值较 CT 和 MRI 低	
	SPECT	放射药物	辐射剂量小, 价格低廉	空间分辨率、特异性低	可应用于判断胶质瘤恶性程度	
	MRI	顺磁性或超顺磁性粒子钆	无创、需造影剂	检查时间长、费用高, 对患者自身因素有限制	敏感性高, 具有较高的诊断准确性	
病理学诊断	术中冰冻病理	HE 试剂	有创、局部组织	取材局限、容易漏诊, 图像解释具有主观性	可用于术中胶质瘤形态观察, 确定手术范围	实现定性
	术后免疫组化	标记物抗体	有创、病灶组织	周期长、滞后	为后期胶质瘤治疗提供指导建议	
分子生物学技术	生物芯片、基因检测和测序	依赖检测平台	有创、局部病灶组织、血液	准入门槛高、滞后性、价格昂贵	提供药物筛查、靶向精准治疗	
其他新型技术	拉曼光谱	—	抗干扰强, 结果重复性好	散射效率低, 单次检测面积小	介观尺度胶质瘤病灶精准检测及分级识别	可同时获取“定位定性”信息
	太赫兹波	—	无创、非电离	穿透深度低, 水敏感	宏观到介观尺度病灶分布与肿瘤边界, 肿瘤组织与正常组织, 肿瘤分子分型特异性识别	

流动力学改变及肿瘤内部微血管改变, 对鉴别良恶性肿瘤及对肿瘤分级有较重要的意义; 但是相较于磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI), 其对软组织分辨率低, 同时成像参数少, 可获得的诊断信息有限, 因此单独应用 CT 发生误诊或漏诊的风险较大; CT 增强则需要注射造影剂, 但部分患者对造影剂过敏; 另外, CT 也具有一定的放射性损害, 可能引起医源性伤害。

正电子发射断层成像—X 线计算机断层成像仪 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)^[25] 是一种将 PET 和 CT 拼接在一起的诊断技术, CT 主要显示病灶的形态结构信息, PET 具有测定肿瘤代谢水平的能力, PET-CT 扫描将两者结合, 提高了诊断的准确性. PET-CT 在判断胶质瘤良恶性、残留情况、以及鉴别肿瘤复发和放射性坏死具有一定的意义, 其缺点主要有: 1) PET-CT 辐射较大 (10—15 mSv/次), 一部分是 CT 检查出现的 X 射线, 另一部分则是氟代脱氧葡萄糖 (fludeoxyglucose, FDG) 等示踪剂造成的伽马射线; 2) 价格昂贵。

单光子排放计算断层扫描 (single photon emission computed tomography, SPECT) 实际上是一种由 CT 与核医学示踪原理相结合的影像技术. 对判断胶质瘤恶性程度可提供一定的帮助, 价格较便宜, 辐射剂量也较少, 但其空间分辨率及特异性不

及 PET-CT.

磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)^[26,27] 是胶质瘤影像学诊断的金标准. 以其优良的软组织分辨率在脑肿瘤检查中发挥了十分重要的作用. 在生物组织发生病变时, 其含水量会发生相应的改变, 磁共振可灵敏地探测出这种差异^[28]; 相较于 CT, MRI 具有较高的图像分辨率, 且 MRI 为多参数、多角度成像, 清晰度和对比度高, 伪影影响小, 可实现肿瘤冠状面、矢状面、横断面等多方位成像, 显示肿瘤病灶及周围组织、血管的关系, 提高胶质瘤检出率及定位定性准确性. 但是术区脑组织在术后会伴随有水肿及积血等情况; 受此干扰, MRI 影像较为混杂. 同时 MRI 诊断也存在一定客观局限性: 1) 组织移动性; 2) 如果患者存在金属心脏瓣膜、金属物体、迷走神经刺激器、子弹弹片等, 则无法进行 MRI 检查; 3) 补牙使用的填充物和支撑物会影响头颅 MRI 成像的质量; 4) 幽闭恐惧症、儿童等患者无法忍受密闭性 MRI, 须在镇定剂作用下进行 MRI 检查。

除此之外, 术中影像学诊断还发展了多光子显微术^[29,30]、以及基于 5-氨基乙酰丙酸 (5-aminolevulinic acid, 5-ALA) 诱导的原卟啉 IX (protoporphyrin IX) 荧光光谱诊断成像技术^[31,32]. 这些技术价格相对低廉, 且可以有效识别高级别胶质瘤, 但是对低级别胶质瘤不敏感. 科学家们尝试开发更多的新兴

技术,如从紫外到近红外光谱范围的光谱学^[33–35]、拉曼光谱和成像^[36]以及光声成像^[14]、太赫兹光谱成像等。

2.2.2 病理学技术

组织病理学诊断是最理想、最可靠的诊断依据,是肿瘤定性诊断的金标准。通过病理检测对疾病进行判定,为临床治疗提供可靠的科学依据。目前常用方法主要有术中快速苏木素-伊红染色(hematoxylin and eosin staining, HE)切片和术后免疫组化。

1) 术中冰冻病理 HE: 由于胶质瘤的异质性,在术中病理检查时需要考虑尽可能多的部位,进行快速 HE 切片,根据细胞形态等特征进行判断。尽管术中病理检查可以快速(大约 30 min)确定有无癌组织残留,但也存在一定的局限:冰冻病理切片的质量与常规石蜡切片有一定差距,准确率只有 90%,存在误诊和漏诊的可能性,且只有经验丰富的病理医生才能够进行冰冻病理诊断;冰冻切片取材十分局限,局部组织难以代表整个肿瘤的全貌,且胶质瘤的侵袭性强,术中组织运动难以准确跟踪^[14],须考虑较多的检查部位,不仅费时,而且加大了病理医师的工作量,从而难以准确地选择病理检查部位;术中诊断没有免疫组化等辅助手段,部分病变仅凭形态学特征并不能明确作出诊断。

2) 免疫组化诊断: 通过对活检或手术切除的肿瘤组织切片,结合相关抗体进行染色观察;对于胶质瘤而言,术后的免疫组化可进一步确定分子分型等信息,为临床提供治疗方案的选择;但免疫组化技术具有抗体特异性及稳定性不足、工作量大、病理结果滞后等局限性。

2.2.3 分子生物学技术

目前,实验室分子生物学技术则主要有聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)、荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)、生物芯片、基因检测及测序等。

1) 聚合酶链反应。实时荧光定量 PCR 是现在最普遍的检测技术,其操作简单,结果可靠,在生物实验中得到了广泛应用。其原理是在目的基因区域设计引物和探针,当探针和序列结合时,DNA 聚合酶将荧光淬灭基团切断从而发出荧光,其假阳

性低,成本也低。

2) 原位荧光杂交。该方法是最常用的原位检测方式,能够检测如细胞、组织和小型生物体等不同水平样本的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。

3) 生物芯片。属于微型生物化学分析系统,能检测不同时空条件下的基因变化;能显示反应特征性的组织类型、发育阶段和环境应答等。

4) 基因检测及测序。近十年来,基因组学及基因测序技术被广泛应用于临床,并在个体化医疗中优势明显。应用高通量测序技术(next generation sequencing, NGS)对肿瘤细胞基因组测序,并通过数据库比对关联肿瘤与特定基因,不仅有助于诊断分类,更有助于进一步深刻地理解各类型胶质瘤的生物学信息,为研发新的抗肿瘤药物、指导治疗方案并对预后判断提供强有力的依据,最终为胶质瘤患者制定最佳的个体化治疗方案。Sanger 法测序是目前检测肿瘤基因突变的金标准,灵敏度仅有 20% 左右,且基因检测、焦磷酸测序检测平台准入成本高、经验及人才缺乏,对于大多数病患而言高昂的自费检查难以承担。

定位定性存在时空差异性也是上述诊断技术最大的术中应用缺陷。近年来,以太赫兹光谱成像、拉曼光谱成像为代表的无标记分子光谱检测技术将电磁波作为激发媒介,光散射能量谱作为表征手段,通过对样品中固有生物大分子的振动/转动能级信息进行直接测量,实现特异性“指纹识别”表征;适用于肿瘤组织诊断。太赫兹波因其高空间分辨率和水敏感等特性,广泛应用于胶质瘤组织、细胞、特征性分子等的识别,实现胶质瘤诊断影像学“定位”和病理学“定性”同步。同时,太赫兹技术在胶质瘤术中诊断中还具有以下优势: 1) 太赫兹技术可解决术中组织移位问题,传统的术中导航即基于定位系统引导下将探针引入脑内,可能会造成组织移位,而太赫兹技术有望突破这一限制; 2) 太赫兹波具有无损、无标记等特征,因此它不受造影剂、光透明剂、时间窗口、荧光素酶的限制,可快速检测不清楚的肿瘤边界,为疾病预后提供完整的肿瘤切除。由此可见,太赫兹波有望成为以神经肿瘤为代表的实体肿瘤术中“定位同时定性”识别的新型、快速、无标记诊断方法。

3 太赫兹探测技术在胶质瘤诊断中的应用研究

太赫兹波因其安全、水敏感、指纹性、无标记等特点,广泛应用于肿瘤诊断^[3,4,7].拟通过以下两个方面系统梳理太赫兹技术在胶质瘤检测中的应用:一是检测技术方面,分析当前最常应用于肿瘤检测的太赫兹检测模式,并对目前应用于肿瘤的相关研究进行了整理;二是检测效果方面,将重点阐述太赫兹光谱成像在胶质瘤诊断中的研究进展.

3.1 太赫兹光谱技术及其在肿瘤检测中的应用

根据太赫兹源产生方式的不同,太赫兹光谱系统主要分为太赫兹时域光谱和太赫兹频域光谱.其中太赫兹时域光谱系统在生物医学领域应用最为广泛,该系统主要由飞秒激光器、光电导探测器、测量模块(透射式、反射式、衰减全反射)等装置组成.其中最核心部分为飞秒激光器,它很大程度上决定了 THz-TDS 的信噪比和动态范围.根据太赫兹波与样本作用机理的不同,太赫兹时域光谱系统可以分为透射、反射、衰减全反射三大类(图 3),具体特点描述见 3.1.1 节和 3.1.2 节.在该系统中,飞秒激光器产生的激光脉冲经过分束镜分成两路,一路作为信号用于产生太赫兹波进而进行样品探测,另一路作为参考用于信号光的探测.信号路的飞秒激光被聚焦到光电导天线产生太赫兹脉冲,太赫兹脉冲在光路中通过样品并携带样品的信息;参考路的飞秒激光经过延迟线与携带样品信息的太赫兹脉冲一起到达电光探测晶体碲化锌(ZnTe),从而实现太赫兹波的探测. THz-TDS 技术相对于传统的傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared, FTIR)技术有以下优势:1) 基于相干探测技术,可以同时测得物质的相位信息和强度信息,并得到样品在太赫兹波段的介电响应信息;2) 太赫兹源的功率较高,可以在常温下工作,信噪比和稳定性高,同时其光谱的动态范围较大,频率分辨率高;3) 太赫兹波对水、蛋白质等生物大分子十分敏感,且太赫兹波对许多生物大分子具有指纹谱特性.基于上述优点,可以利用 THz-TDS 技术实现对生物病变组织和细胞的检测,该方法受到研究学者的广泛关注.表 2 整理了近 10 年太赫兹光谱技术在肿瘤诊断中的应用.

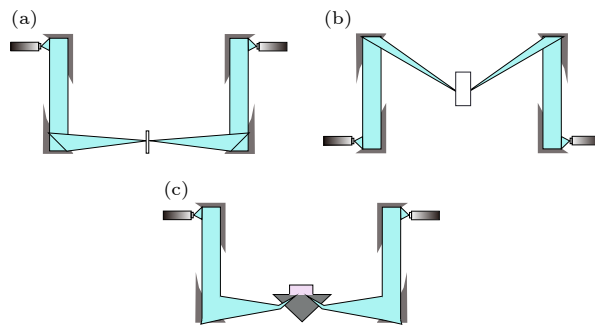


图 3 太赫兹光谱检测技术 (a) 透射式太赫兹光谱系统; (b) 反射式太赫兹光谱系统; (c) 衰减全反射太赫兹光谱系统

Fig. 3. Terahertz spectral detection technology: (a) Transmitted THz spectral system; (b) reflected THz spectral system; (c) attenuated total reflection THz spectral system.

3.1.1 透射式太赫兹光谱系统

对于低吸收的材料如高透明的固体等,太赫兹波穿透这些物质后衰减很小,一般采用透射式的探测方法对其进行检测^[37].典型的透射式太赫兹时域系统的原理是:激光器发出脉宽飞秒量级的激光脉冲经过分光镜后被分成两束,分别为泵浦光和探测光;其中泵浦光用于产生太赫兹脉冲,然后经过抛物面镜及透镜的作用聚焦到样品表面,透过样品的太赫兹波束被探测器收集,在光学延迟平移台的调控下,和相干的探测光束一起聚焦在探测器上进行光电导探测,经过锁相放大器后读出携带样品信息的太赫兹时域波形.近 10 年来,学者们先后用该系统对基底细胞癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌等组织进行检测^[38–45].

3.1.2 反射式和衰减全反射式太赫兹时域光谱

对于反射式太赫兹时域光谱,其检测样品主要为高吸收的材料如厚的固体材料和溶液等,由于太赫兹系统的功率和动态范围有限,透射式方法检测得到的结果很不理想,这种情况下可使用反射式的探测方法.反射式与透射式太赫兹系统的区别在于太赫兹波束传播的光路不同.除此之外,当太赫兹波从光密介质入射到光疏介质,且入射到样品中的入射角大于临界角时,也会发生衰减全反射,系统则变为衰减全反射测量.衰减全反射系统探测原理是:当太赫兹波进入棱镜内,在棱镜-样品面上发生全内反射而产生倏逝波,界面上的倏逝波与样品相互作用,反射到棱镜出射面的光波携带了样品信息,经棱镜-空气界面折射后,水平射出到检测器上;

表 2 近 10 年太赫兹技术在肿瘤诊断中的工作模式
Table 2. Patterns of THz technique in tumor diagnosis over the last 10 years.

年份	癌症种类	辐射源	工作模式	参考文献
2011	肝癌(兔)	脉冲式	反射式光谱成像系统	[46]
2011	结肠癌(人)	脉冲式	反射式成像系统	[47]
2011	基底细胞癌(BCC)	连续式	光纤扫描近场显微镜透射成像系统	[61]
2011	乳腺癌	脉冲式	透射式成像系统	[38]
2011	结肠癌	脉冲式	反射式成像系统	[48]
2011	宫颈癌	脉冲式	反射式成像模式	[49]
2011	皮肤癌	连续式	透射式成像模式	[41]
2011	胶质瘤	脉冲式	反射式成像模式	[62]
2013	结肠癌	连续式	反射式成像模式	[63]
2013	肝癌	脉冲式	光纤扫描近场显微镜透射成像系统	[64]
2013	恶性黑色素瘤	脉冲式	反射式成像模式	[65]
2013	乳腺癌	连续式	反射式成像模式	[51]
2013	口腔癌	脉冲式	反射式成像模式	[50]
2014	结肠癌	连续式	反射式成像模式	[66]
2014	皮肤病	脉冲式	反射式成像模式	[52]
2014	皮肤癌	脉冲式	反射式成像模式	[67]
2014	皮肤癌	连续式	反射式成像模式	[68]
2014	胶质瘤	脉冲式	反射式成像模式	[69]
2014	肠癌	脉冲式	反射式成像模式	[70]
2014	胶质瘤	脉冲式	透射式光谱模式	[42]
2015	结肠癌组织	脉冲式	透射式近场成像模式	[71]
2015	结肠癌组织	脉冲式	透射式光谱模式	[39]
2015	胃癌	脉冲式	透射式光谱模式	[72]
2015	乳腺癌	脉冲式	反射式成像模式	[73]
2015	肝癌组织	连续式	透射式同轴全息成像模式	[74]
2016	结肠癌	连续式	反射式光谱及成像模式	[40]
2015	胃癌	脉冲式	反射式光谱及成像模式	[75]
2016	NMSC组织	连续式	反射式成像模式	[76]
2016	胶质瘤	脉冲式	反射式光谱模式	[53]
2016	皮肤癌	连续式	反射式光谱及成像模式	[77]
2016	胶质瘤	脉冲式	反射式光谱及成像模式	[78]
2016	胶质瘤	脉冲式	反射式成像系统	[79]
2017	胃癌	脉冲式	透射式光谱模式	[43]
2017	乳腺癌	脉冲式	反射式成像模式	[80]
2017	乳腺癌	脉冲式	透射式光谱及反射式成像模式	[44]
2018	肝癌	脉冲式	反射式光谱模式	[81]
2018	乳腺癌	脉冲式	透射式成像模式	[82]
2018	乳腺癌	连续式	反射式成像模式	[83]
2018	乳腺癌	脉冲式	反射式光谱及成像模式	[84]
2019	胃癌	脉冲式	反射式光谱模式	[85]
2019	胶质瘤	连续式	反射式成像模式	[58]
2019	乳腺癌	脉冲式	反射式成像模式	[86]
2019	胶质瘤	脉冲式	反射式光谱及成像模式	[87]
2020	乳腺癌	脉冲式	反射式光谱及成像模式	[88]
2020	胶质瘤组织	连续式	反射成像模式	[59]
2020	胶质瘤组织	连续式	反射式成像模式	[89]
2021	皮肤癌	脉冲式	透射式光谱模式	[45]
2021	胶质瘤	脉冲式	—	[90]
2021	胶质瘤	脉冲式	反射式光谱及成像系统	[91]
2021	胶质瘤组织	连续式	反射式光谱及成像系统	[60]

此时, 出射的太赫兹波束主要携带了样品的相关信息, 通过分析太赫兹波信号, 可以获得样品的太赫兹物理化学性质. 近 10 年来, 学者们先后通过优化太赫兹反射系统, 检测了肝癌、结肠癌、宫颈癌、恶性黑色素瘤、乳腺癌、皮肤病、胶质瘤等 [46–53], 证明了该检测系统在肿瘤诊断的应用价值及优势.

3.2 太赫兹波成像技术及其在肿瘤研究中的应用

随着太赫兹波谱检测技术的不断发展, 出现了各种原理和结构的太赫兹成像装置. 根据太赫兹源的不同, 太赫兹成像可以分为连续波成像 [54] 和脉冲成像 [55]; 根据成像模式的不同, 太赫兹成像可以分为透射式 [56]、反射式、衰减全反射 [57] 等.

连续波太赫兹成像根据物体内部缺陷或损伤边缘对太赫兹光的散射效应, 从而影响太赫兹波电磁场的强度分布. 在检测过程中, 样品放在太赫兹源的焦点处, 将太赫兹源或样品固定在 X - Y 二维平移台上, 通过计算机控制平移台, 实现太赫兹源相对样品的移动. 计算机采集样品表面或金属底板透射或反射回的强度信息, 实现对样品不同点的成像, 获得样品的二维图像.

脉冲式太赫兹成像则是在 THz-TDS 的基础上利用二维移动平台控制样品的移动, 在每个位置得到的时域波形即为脉冲式太赫兹成像的像素信息. 后期可以将时域波形或计算得到的折射率、吸收系数等参数作为像素信息对图像进行重构. 表 2 总结了近 10 年太赫兹成像技术在肿瘤研究中的应用, 实验证明太赫兹成像能够区分生物组织中的水分分布, 有望应用于肿瘤诊断成像 [58–60].

在上述系列研究中, 研究者主要从以下角度解释太赫兹波识别肿瘤的内在机理. 1) 含水量差异: 基于太赫兹波水敏感性特征, 由于肿瘤代谢旺盛、生长迅速且具有较强的免疫原性, 肿瘤区域往往伴有大量的血管生成和炎症反应, 使得肿瘤区域的含水量较高, 水的折射率和吸收系数高于正常组织, 可据此区分肿瘤与正常组织 [92–94]; 2) 宏观结构差异 [95]: 低级别的肿瘤新生毛细血管较少、代谢相对较慢, 局部呈现相对较低的血流灌注状态; 而高级别肿瘤新生血管较为丰富, 且生长速度较快, 易发生组织坏死与囊变, 呈现不均匀灌注, 太赫兹技术可以反映组织微循环状态, 据此进一步区分不同恶性程度肿瘤; 3) 介观尺度差异: 癌细胞侵袭性生

长, 肿瘤区域的细胞核数量大于正常区域, 从而导致更多的细胞, 其细胞密度、结构以及对应生物大分子含量与正常组织差异明显 [95]; 4) 微观结构差异: 即分子构成差异, 从物理表征来看, 太赫兹波对肿瘤的表征, 实际上是对其内所含生物分子 (主要是蛋白) 集体振动、转动模式差异的检测, 太赫兹波对肿瘤特征分子蛋白构象、蛋白与蛋白相互作用及突变等敏感, 证明了利用太赫兹光谱诊断肿瘤的可行性 [96].

3.3 太赫兹光谱和成像技术在胶质瘤诊断中的应用

研究者为了探索太赫兹技术在胶质瘤诊断中的应用价值, 大多数都是采用太赫兹光谱及成像技术对胶质瘤组织进行检测. 随着研究的进一步深入, 也出现了利用太赫兹技术检测胶质瘤细胞和胶质瘤特征性分子的研究, 进一步拓展了太赫兹技术的应用范围. 我们总结了太赫兹技术在胶质瘤不同物理尺度样本检测中的研究现状, 主要包括组织、细胞和特征性分子的检测研究, 图 4 展示了近 10 年来太赫兹技术在胶质瘤诊断研究领域的发文情况 (图 4). 当前基于太赫兹技术研究胶质瘤的结果如表 3 所示.

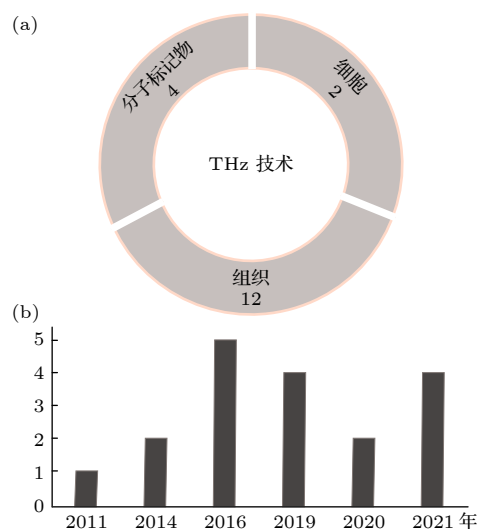


图 4 近 10 年太赫兹技术在胶质瘤诊断研究中的发文情况
Fig. 4. Publication of THz technology in glioma diagnosis in recent 10 years.

3.3.1 胶质瘤组织的太赫兹检测

太赫兹技术作为一种“图谱合一”的检测方法, 可在获取样本光谱信号的同时进行成像研究. 典型

的太赫兹成像系统产生的辐射波长范围为 $30\ \mu\text{m}$ — $3\ \text{mm}$, 所以太赫兹波不太容易在生物组织内散射, 且太赫兹波具有水敏感性, 而胶质瘤组织比周围组织水浓度高, 所以太赫兹技术在胶质瘤诊断方面具有良好的前景. 2011 年, 韩国延世大学 Oh 等^[62]首次将太赫兹技术应用于胶质瘤组织的检测研究, 他们采用反射式太赫兹脉冲成像系统 (THz pulsed imaging, TPI) 研究了新鲜离体大鼠脑胶质瘤模型. 结果显示太赫兹波成像显示的肿瘤区域与核磁检测区域相吻合. 进一步, 他们发现大鼠脑灰质和白质的太赫兹反射参数存在差异, 并推测这可能源于灰质中髓鞘的含量较低. 这项研究初步证明了太赫兹波对脑胶质瘤识别的潜力, 为后续脑胶质瘤检测研究奠定了基础. 为了进一步解释太赫兹波生物组织成像机制, 2014 年, Oh 等^[69]再次利用 TPI 技术进行脑胶质瘤组织识别研究, 结果验证了太赫兹波技术可实现新鲜离体脑组织肿瘤边界的清晰划分, 且可识别脑组织中的灰质和白质区域. 另外, 他们还实现了石蜡包埋脑组织中肿瘤区域的识别, 通过与 HE 染色结果对比, 推测 TPI 技术识别肿瘤主要源于该区域的高密度细胞. 同年, Meng 等^[42]利用太赫兹时域光谱系统检测石蜡包埋脑胶质瘤和正常脑组织. 结果显示, 与正常组织相比, 石蜡包埋脑胶质瘤具有更高的折射率、吸收系数和介电常数; 进一步分析了石蜡包埋脑胶质瘤成像的最佳太赫兹参数.

以往基于太赫兹技术进行的脑胶质瘤研究证明正常和肿瘤组织的差异主要来源于含水量和细胞密度的差异, 但是尚未进行定量的解释. 为了回答这一问题, 2016 年, Yamaguchi 等^[53]获得了新鲜和石蜡大鼠脑组织的太赫兹波反射率光谱. 通过定量分析, 计算得出新鲜脑胶质瘤组织中的含水量比正常组织增加了大约 5%, 脑胶质瘤组织单位面积的细胞核密度比正常组织增加 15% 以上, 这两者的共同作用导致肿瘤区域的折射率高于正常组织. 基于此结果, Yamaguchi 等^[78]尝试采用复折射率获得鼠脑太赫兹图像, 探索使用太赫兹波检测脑肿瘤的内在机理. 结果显示, 利用太赫兹检测区域的复折射率结合主成分分析, 可进行新鲜离体大鼠脑组织的肿瘤区域可视化. 他们发现太赫兹成像中显示的肿瘤区域大于染色图像中, 这主要与肿瘤病灶周围存在的水肿区域有关. 通常, 为了改善缺氧和营养物质的微环境, 肿瘤组织的新生血管增加, 进一步导致了该区域含水量增大. 另外, 细胞

代谢的病理变化也将导致肿瘤区域周围出现水肿, 此变化仅影响水肿组织区域的含水量, 对细胞密度没有影响. Kucheryavenko 等^[91]研究了脑组织区域结构及胶质瘤异质特性的太赫兹光学特性. 发现正常组织和肿瘤组织间存在差异, 且脑组织中有异质特征, 这可能源于白质和灰质的不同反应、不同神经血管结构的存在以及坏死碎片和出血等. 在术中诊断过程中, 这种异质性可能会导致神经肿瘤边缘描绘的复杂化.

为了分析太赫兹技术在术中神经诊断方面的潜在价值, 韩国延世大学 Ji 等^[79]在 2016 年尝试进行原位移植瘤及不同级别 (WHO 2—4 级) 离体人脑胶质瘤组织的太赫兹成像研究. 结果表明, 太赫兹波识别肿瘤区域与组织病理显示区域基本吻合, 证实了太赫兹技术可用于神经肿瘤宏观区域识别和边界检测, 且可有效地解决组织移位和标记等问题. 随后, Gavdush 等^[87]采用太赫兹脉冲光谱技术研究了 26 例不同 WHO 级别明胶包埋的人脑胶质瘤组织的太赫兹光学特征, 结果显示, 不同病理级别组织间与瘤旁组织的太赫兹波折射率和吸收系数等参数具有显著差异, 且瘤周水肿区域与肿瘤具有类似的太赫兹响应. 这客观地揭示了太赫兹技术在不同 WHO 级别人脑胶质瘤手术诊断中的优势. 基于太赫兹波肿瘤诊断的迅速发展, 太赫兹波与肿瘤组织相互作用的物理模型也逐渐得到关注. 基于此, Gavdush 等^[90]用双德拜 (double Debye, DD) 模型和双过阻尼振子 (double overdamped oscillator, DO) 分析不同分级胶质瘤组织和瘤旁的太赫兹介电响应常数. 这两个模型均可以准确地再现太赫兹范围内的神经胶质瘤响应, 证实 DD 模型和 DO 模型可被用于参数化脑组织在太赫兹频率下介电响应分析. 2019 年, Wu 等^[58]基于反射式连续太赫兹波成像系统, 研究了新鲜离体和在大鼠脑胶质瘤模型. 结果显示, 采用频率为 $2.52\ \text{THz}$ 的太赫兹波反射成像系统可实现在体和新鲜离体脑组织的肿瘤区域识别, 且太赫兹波成像与磁共振、HE 图像中显示的肿瘤区域具有良好的相关性; 通过太赫兹时域光谱仪检测发现, 在 0.6 — $2.8\ \text{THz}$ 范围内, 脑胶质瘤与正常脑组织的太赫兹光谱差异较大, 其中脑胶质瘤的折射率和吸收系数较正常组织高, 且在高频范围内差异较大. 这些结果表明, 太赫兹成像技术作为术中无标记诊断脑胶质瘤的替代方法具有巨大的潜力. 并且解释了小鼠正常和肿瘤脑组织的区别在于肿瘤组织中水分含量的增

加,主要是由于新血管、坏死碎片的体液和细胞密度变化引起的.证实了单点扫描太赫兹成像技术可通过检测胶质瘤细胞特征识别肿瘤边界,为临床应用检测脑胶质瘤疾病提供了一种新的肿瘤检测方法.为了提高太赫兹波在胶质瘤成像中的分辨率,Wu等^[59]在2020年报道了水平扫描连续波太赫兹ATR成像系统.通过优化ATR棱镜,使得成像面积达到与棱镜成像面一样大,其不仅可避免二次反射的影响,且系统在水平和垂直方向上的成像分辨率可分别达400 μm 和450 μm .通过采用高折射率材料的全反射棱镜和较大的太赫兹波入射角,有助于更小尺寸肿瘤组织的识别.此外,通过该成像系统可以清晰区分大小不同的胶质瘤区域.且太赫兹图像显示的肿瘤区域的体积、位置与肉眼及HE染色图像的宏观显示相似.同年,该团队Wang等^[89]针对连续波太赫兹图像提出了一种混合ROI分割方法.该方法结合了块匹配3D去噪、模糊c-means聚类、形态学操作和canny边缘检测,实现连续太赫兹图像的ROI高效识别.结果显示使用这种混合ROI分割方法能够精确分割肿瘤区域,准确度、灵敏度和特异性分别为95.6%,84.5%和97.7%.

3.3.2 胶质瘤细胞的太赫兹波检测

与胶质瘤组织波谱成像研究相比,太赫兹技术检测胶质瘤细胞研究起步较晚.2019年,Wang等^[97]对胶质瘤细胞及神经细胞进行了太赫兹光谱检测,提出了一种在细胞厚度未知情况下,结合单层和双层ATR模型来确定活细胞介电响应的方法.实验结果表明,太赫兹介电响应特性与细胞数量、细胞内液体和细胞结构显著相关.此外,胶质瘤细胞(C6和U87)与正常胶质细胞相比具有不同的介电特性,这可能是太赫兹波识别胶质瘤组织的原因之一.随着胶质瘤分子分型的提出,Zhang等^[98]提出了由切割线和裂环谐振器组成的超材料生物传感器,在生物传感器表面培养了两种类型的胶质瘤细胞(IDH突变型和野生型).测量结果表明,在没有抗体引入的情况下,通过观察任何细胞浓度下EIT共振频率和幅度的变化,可以直接区分突变型和野生型胶质瘤细胞.这为太赫兹波识别胶质瘤分子分型开辟了新途径.

3.3.3 胶质瘤特征性分子的太赫兹波检测

除此之外,研究者还对胶质瘤特征性分子等进行了检测. γ -氨基丁酸(GABA)是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,其构象对选择生物功能

和信号传递过程至关重要.虽然这种神经活性分子已经被广泛研究,但是其在太赫兹波段的构象和分子间相互作用有关的振动特性尚未在实验中确定.Cheng等^[99]应用0.5—18.0 THz的宽带THz-TDS系统来表征GABA独特的指纹信息.研究结果表明,GABA在1.15和1.39 THz有明显的集体振动.太赫兹波高频下的吸收携带部分集体振动,但更多地反映了特定的局部振动信息,包括骨架变形和官能团的摇摆,这些与GABA的构象和灵活性密切相关.这项研究可能有助于理解神经递质分子的构象转变和与太赫兹波的共振反应.L-谷氨酸(L-Glu)在胶质瘤细胞中迅速积累,然后转化为谷氨酰胺^[100].Ruggiero等^[101]测量了左旋谷氨酸的多晶型.结果表明,太赫兹光谱可以区分左旋谷氨酸构象形式.IDH1突变在胶质瘤中很常见,可产生s2-羟基戊二酸二钠盐(2-hydroxyglutarate, 2HG),其作为胶质瘤的标志物,可用于研究肿瘤的发展阶段,以及识别正常组织与癌组织的边界.尽管磁共振波谱法(magnetic resonance spectroscopy, MRS)可对2HG进行有效地检测,但是检测时间至少为20 min,且2HG(连续合成和分解)存在变异性,将导致2HG的图像检测结果无法作为医疗外科诊断时的实时图像.Chen等^[94]利用太赫兹时域光谱系统研究了2HG同分异构体的振动光谱,并利用密度泛函理论进一步区分了它们的物理性质.研究发现同分异构体L-2HGDS和D-2HGDS具有不同的特征吸收峰(L-2HGDS: 0.769, 1.337, 1.456和1.933 THz; D-2HGDS: 0.760, 1.200, 1.695和2.217 THz).但是2-HG和2HGDS还是有区别的,酸基在二钠盐状态下可能有不同的振动模式.异构体之间的差异主要归因于碳链内的质子转移.这些结果表明,太赫兹技术能够准确、快速地识别2HG的异构体,对胶质瘤的进一步研究和临床手术具有重要意义.表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在胶质瘤增殖中起重要作用,胶质瘤组织中EGFR的表达水平可为诊断和预后提供依据.改进EGFR检测技术,实现更高的灵敏度和更快的速度,将有利于多种肿瘤的诊断.Liu等^[102]2021年尝试基于太赫兹技术结合金纳米粒子(gold nanoparticles, GNPs)和EGFR抗体修饰,实现了对EGFR的增敏.该超材料生物传感器还可以实现微小体积的EGFR溶液检测.因此,该技术可能应用于实现EGFR相关肿瘤的快速准确检测.

除此之外,研究者还先后对 NAA、肌醇、肌酸等进行了检测. 肿瘤引起的神经元丢失导致 NAA 浓度降低^[103]. 且 NAA 在 1.466, 1.695, 1.979 和 2.879 THz 处发现了 4 个特征峰. 肌醇/肌酸在星形胶质细胞病相关的脑疾病具有显著差异^[104]: 例如,高级别间变性星形细胞瘤和胶质母细胞瘤中,肌醇/肌酸比值较低,具体为 (0.39 ± 0.11) , (0.025 ± 0.06) ; 反之,低级别星形细胞瘤患者的肌醇/肌酸较高,数值为 (2.14 ± 1.4) ^[105]. Yang 等^[106] 测量了肌醇的太赫兹光谱,发现在 1.00, 1.46, 1.58, 1.85 和 2.05 THz 有五个特征峰. King 等^[107] 测量了肌酸的太赫兹光谱,发现在 1.23 和 1.97 THz 有两个特征峰.

十年间,基于太赫兹技术的脑胶质瘤研究不断涌现,主要包括: 1) 从正常与病灶组织鉴别,到不同恶性程度组织的识别; 2) 从离体样品检测,到动物在体样本检测; 3) 胶质瘤细胞自身具有的或外来添加的特征性分子识别. 这三方面的研究为太赫兹波肿瘤检测的应用发展奠定了基础,但是从检测机制、结果一致性、生物对照单一及临床价值等方面,太赫兹技术仍然难以达到辅助手术医师或病理医师进行诊断的效果,更鲜有关于参考分子病理学知识进行脑胶质瘤研究的报道.

不同的胶质瘤分子分型,意味着各型肿瘤细胞具有截然不同分子生物学特征,由于它们蛋白表达的差异性,从而发生不一样的生化反应过程、显现不同的疾病进展或复发特性、对同一治疗手段产生不同的响应模式,最终产生了截然不同的治疗方法. 聚类具有“近似分子特征”的肿瘤细胞亚群,这些细胞亚群,才最有可能产生较为稳定的太赫兹波物理表征结果,从而实现胶质瘤合理精细的分子分型.

从物理表征原理上看,包括胶质瘤在内的肿瘤细胞,其尺寸一般介于亚微米到数个微米之间,在太赫兹光谱中一般不会表现出特征光谱结构. 由多种细胞及其间质构成的肿瘤组织,更难以在太赫兹波谱中出现“吸收峰”等典型特征. 太赫兹波对肿瘤的表征,实质上是对其内所含生物分子(主要是蛋白)集体振动、转动模式差异的检测. 如果一类肿瘤细胞或者组织,具有某种相对稳定的“特异性分子集合”,那么,这类肿瘤就有可能被太赫兹技术检测出来. 因此,我们提出不同分子分型肿瘤组织可能在太赫兹波段具有不同“特异性蛋白组成”的太赫兹肿瘤亚型识别机制假说.

在我国太赫兹波胶质瘤研究进展中,最早由天津大学姚建铨院士团队发起,带动了多家研究机构的跨学科团队参与研究,该研究团队的胶质瘤系列研究是目前国际上最为丰富和前沿的^[58–60,89,97]. 2021 年初,上海理工大学专家和俄罗斯科学院联合发表了针对胶质瘤分子标记物进行胶质瘤检测的研究综述,总结和展望了针对胶质瘤内分子标记物进行特异性识别的太赫兹波谱识别方法,这代表了研究胶质瘤病理分类的一个实用策略^[108]. 近年来,常超研究员领导的跨学科研究团队不断推进太赫兹生物学领域研究深度^[99,109–114],其创新研究成果对肿瘤诊断领域也具有重要理论启发和技术借鉴价值.

4 太赫兹技术在胶质瘤诊断应用模式展望

基于上述研究进展可知,研究人员利用太赫兹波谱差异性可初步实现胶质瘤组织、细胞、特征性分子等样本的识别. 为促进太赫兹诊断技术的临床应用,推进临床诊疗技术水平的提高,结合太赫兹技术特点,进一步提出太赫兹技术在胶质瘤整个诊疗过程中的潜在应用方式.

4.1 太赫兹技术在胶质瘤术前诊治中的应用

快速准确地检测体液(血液及脑脊液等)中分离的循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTCs)、细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)、分子标志物、代谢物、循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA) 和微小 RNA(microRNAs, miRNA) 等遗传肿瘤材料^[115–118],可实现胶质瘤早期病理诊断. Kumar 等^[119] 提出了一种高灵敏度、低约束损耗的 SC-PCF 传感器,可基于太赫兹技术高效检测血细胞. CTCs 是肿瘤细胞从原发性肿瘤中脱散并进入人外周血循环,可用于诊断癌症和监测癌症的状态^[120,121]. 目前通过 FDA 认证的 CTCs 检测方法为细胞搜索系统. 但该方法的阳性率低,而且现有的所有 CTCs 检测方法都无法判定检测到的细胞是存活还是凋亡的,而只有功能细胞才能够促成转移灶的形成. Zhu 等^[122] 提出了三维超材料设计将其集成到微流体芯片中,利用这种相似性与具有物理结构的红细胞(red blood cell, RBC)分离 CTC,并用太赫兹光谱检测 CTCs,实现了 CSCs 的

表 3 当前基于太赫兹技术研究胶质瘤的结果
Table 3. Current results of glioma studies using the terahertz techniques.

参考文献	年份	样本类型	THz 技术	研究特点	生物学对照	机理解释
[62]	2011	SD大鼠胶质瘤模型	反射式太赫兹脉冲成像系统	首次开展THz胶质瘤成像	MRI, 可见光	水含量
[69]	2014	SD大鼠胶质瘤及瘤旁(石蜡3 μm)	反射式太赫兹脉冲成像系统	解释THz波生物组织成像机制	MRI, HE	除水含量外, 细胞密度、髓鞘分布
[42]	2014	C57小鼠胶质瘤模型, 大脑组织石蜡1—2.5 mm	透射式太赫兹脉冲光谱系统	测量了石蜡包埋的脑胶质瘤和正常脑组织的折射率、吸收系数和复介电常数, 分析最佳太赫兹频率	—	脑胶质瘤具有更高的折射率、吸收系数和介电常数
[78]	2016	SD大鼠胶质瘤模型(新鲜、石蜡)	反射式太赫兹脉冲光谱系统	定量解释THz光谱检测胶质瘤可行性	HE	细胞密度、含水量增加肿瘤折射率
[76]	2016	SD大鼠胶质瘤模型(新鲜)	反射式太赫兹脉冲光谱成像系统	探究利用复折射率值获得太赫兹图像检测脑肿瘤的可能性	HE	水含量、细胞密度
[79]	2016	Balb裸鼠原位异种移植、临床新鲜标本	反射式太赫兹脉冲成像系统	回答TRI解决临床组织移动性及无标记成像可能性	HE, 核磁	水、脂质
[87]	2019	临床人脑胶质瘤(明胶包埋)	反射式太赫兹脉冲光谱成像系统	应用于临床分级组织	HE	水、细胞密度、水肿成分
[58]	2019	C57胶质瘤组织	反射连续波太赫兹成像系统	反射连续波太赫兹成像系统应用与胶质瘤成像可能性	MRI, HE	血管、坏死碎片、水肿、细胞密度
[59]	2020	大鼠/小鼠胶质瘤组织	衰减全反射连续波太赫兹成像系统	提高成像有效面积	HE	水、细胞密度、血管密度
[89]	2020	大鼠胶质瘤	反射连续波太赫兹成像系统	提高分辨率	HE	水、细胞密度、血管密度
[91]	2021	SD大鼠胶质瘤模型(新鲜)	反射式太赫兹脉冲光谱系统	胶质瘤异质性	HE	微血管生成、组织异质性
[60]	2021	SD小鼠胶质瘤组织	反射式连续性太赫兹光谱成像系统	提高分辨率及扫描面积	HE, MRI	细胞、血管密度、组织坏死
[90]	2021	临床胶质瘤样品(明胶包埋)	脉冲太赫兹光谱系统	验证介电常数的物理模型可靠性	—	—
细胞系	[98]	胶质瘤细胞系	透射式太赫兹脉冲光谱系统	首次提出THz检测不同分子分型	—	细胞形态、大小、分子分型
	[97]	神经胶质细胞和胶质瘤细胞	衰减全反射太赫兹脉冲式光谱系统	从细胞系角度解释THz可区分肿瘤组织	—	形态、含水量
分子标记物	[99]	GABA/COC 1:15—1:18	透射式太赫兹脉冲光谱系统	率先推进了太赫兹神经递质检测	—	—
	[101]	A-GLU/b-Glu	太赫兹时域光谱系统	区分不同构型谷氨酸	—	—
	[37]	2-HG及其异构体	太赫兹时域光谱系统	区分不同构型代谢物	—	碳链质子转移
	[102]	EGFR抗体结合	太赫兹时域光谱系统	提升EGFR检测灵敏性	—	—

分离和鉴定. 肿瘤细胞释放也会释放 ctDNA, miRNA 等到体液中, 并在体液中表达稳定. 目前这两种遗传资料主要基于 PCR 技术进行跟踪肿瘤突变模式的变化 [116,118,123]. 杨柯等 [124] 构建并优化了一种集成超材料技术、纳米材料技术和 SDA 技术的太赫兹超材料纳米芯片, 获取了其检测 microRNA-21 的灵敏度、特异性和重复性等一系列重要方法学指标并进行了临床样本检测. 除了体液中的分离物, 体液中一些蛋白质同样也参与了胶质瘤发生发展, 可作为胶质瘤的诊断指标之一 [115,125–129]. 在这些蛋白质中, 最具代表性的是血管内皮生长因子和血

管生成相关蛋白 (FGF-B, IGFBP-2, EGF), 细胞外基质蛋白 (TSP12, TNC, Cyr61, CCN1, OPN 等), 基质金属蛋白酶 (MMP-2, MMP-9, AEG-1), 胶质纤维酸性蛋白, 巨噬细胞迁移抑制因子和功能相关的蛋白质 (DD-T, CD74, CD44, CXCR2, CXCR4) [130,131]、髓鞘碱性蛋白 (MBP) [132] 等, 均为脑脊液或胶质瘤的血液生物标志物. 目前, 胶质瘤体液蛋白的检测手段主要为质谱等, 曹灿等 [133] 基于太赫兹光谱技术实现了蛋白质构象识别及分子间的相互作用, 研究发现太赫兹波可识别体液中的标志蛋白物. 代谢产物谱与肿瘤中特定代谢途径的

激活密切相关, 目前胶质瘤血浆样品筛选出 224 种代谢产物^[134], 特别在高级别和低级别胶质瘤, 有五种代谢物 (尿嘧啶、精氨酸、乳酸、胱氨酸和鸟氨酸) 具有显著差异, 而且已经观察到与核苷酸 (例如, 嘧啶), 氨基酸 (例如, 精氨酸、谷胱甘肽、丙氨酸) 和碳水化合物 (例如, 糖酵解和丙酮酸) 代谢有关途径的显著变化, 这与肿瘤的特征发展一致^[135]. 另外, 燕芳等^[136]通过对氨基酸官能团太赫兹振动模式研究, 为太赫兹代谢物的诊断提供了可能.

除此之外, 神经胶质瘤可通过细胞外囊泡、分泌体等与邻近细胞进行信息交流, 几乎可以从所有体液中提取^[116,137–140]. 据文献报道, 胶质母细胞瘤 EVs 中 MicroRNA-301a^[141–143], 核酸变化^[144], miRNA-21^[145], miRNA-1587^[146] 和 EphA2^[147] 等显著增加. 太赫兹波可通过检测 EVs 中物质成分进行胶质瘤诊断. 然而由于水敏感问题的存在, 既往研究多局限在固相或干燥状态下分子、细胞、组织等, 为了降低水溶液对太赫兹波的强烈吸收, 增强太赫兹信号, 提高检测的精度和灵敏度, 因此可针对液相环境的传感器芯片方向设计, 或者采用分子动力学等构建生物分子溶液检测模型^[148]. Zhang 等^[149]设计了一种新型的微流体多通道超材料生物传感器 (multi-microfluidic-channel metamaterial biosensor, MMCMMB). 多通道主要设置在超材料强电场增强区域, 大大减少了液量, 增强了传感目标与太赫兹波的相互作用, 从而提高了灵敏度. 通过异丙醇-水混合物和牛血清白蛋白溶液的传感结果证明了该设计的有效性和在 THz 生物传感方面的巨大潜力. 此设计具有灵敏度高、无标签、成本低、操作方便、液体量的优点, 可为液体基物质的太赫兹无标记生物传感提供了一条可靠的途径^[149]. Zhou 等^[150]通过太赫兹石墨烯-超表面微流控平台增强生物分子与太赫兹波的相互作用, 从而提高灵敏度. 为了验证这一概念, 采用了纯微流控单元、超表面微流控单元和石墨烯微流控单元进行对比实验, 探索并验证了微流控单元的传感机理. 证明了基于石墨烯-超表面 THz 杂化微流控器件的精密传感的高灵敏度^[149]. 此外, 研究者也采用分子动力学实现水溶液样品检测. 例如: Sebastiani 等^[151]基于对甘氨酸等氨基酸溶液进行 THz 测量, 通过 *ab-initio* 分子动力学模拟证实在 315 cm 处的 N-C-C-O 开/关模式可作为敏感的、无标记的酰胺基局部质子化探针. 实验证实了, 由于质子化引起的强度

变化可以通过 THz 时域 (0–50 cm) 和精确的 THz-ft 光谱 (50–400 cm) 探测到, 实现了太赫兹光谱在无标记方式下探测天然氨基酸在水中的电荷状态^[151].

4.2 太赫兹波谱与成像技术在胶质瘤手术中的应用前景

除了术前的体液诊断, 太赫兹波技术对于术中组织、细胞的诊断研究也是可靠的. 术中实现胶质瘤边界从不可见变为可见, 以及快速实时获得肿瘤分子分型信息, 有效指导术中肿瘤切除.

与正常细胞相比, 癌细胞中有更多的自由水和较少的结合水. 更重要的是, 细胞水化程度随着癌细胞的恶性程度而增加, 表明细胞内水合可能是致癌物中的主要因素, 例如, 增加水化可以促进细胞内的呼吸, 一定程度上可以增强用于使用营养素的癌细胞的竞争优势. Zhang 等^[152]提供了一种非免疫生物传感技术, 即基于太赫兹范围内各向异性共振分裂环谐振器的等离子体生物传感器成功地实现了癌细胞的无抗体识别, 证明了太赫兹光谱检测肿瘤细胞的可能性. 组织的定位及定性对于胶质瘤术中的精准切除同样至关重要. 太赫兹技术可以实现胶质瘤术中定位, 克服胶质瘤组织移位、无标记等, 从而有效地区分肿瘤边缘及脑组织成分^[42,58,59]. 太赫兹技术实现胶质瘤定性, 可根据分子分型结果决定手术切除程度, 从而指导手术策略的制定. 尽管如此, 由于太赫兹光谱成像系统的高成本和人体工程学低, 临床实践目前还很遥远. 另外, 考虑到太赫兹光学的功能材料和器件, 将太赫兹反射或光谱学集成到传统的神经外科工作流程和神经探针中非常具有挑战性.

4.3 太赫兹技术在胶质瘤术后病理诊断及预后监测中的应用前景

病理信息进一步明确有助于患者治疗方案制定. 目前已证实胶质瘤组织新鲜切片及石蜡切片的太赫兹波谱成像^[42]. 然而辅助组织学的太赫兹波检测技术需要优化组织固定程序, 目前已经考虑了在太赫兹光谱范围内使用的多种固定组织的方法, 其中包括福尔马林^[153]、明胶^[154], 及各种浸渍剂的组织脱水, 以使太赫兹波穿透组织的深度增加, 并突出正常和病理组织的非水因素的相关差异^[155–157]. 石蜡包埋^[7,42,158], 组织冻结等可以增加组织探测深度并揭示组织的非水相关特征, 包括癌症 DNA 中

的准共振反应 DNA 甲基化^[50, 159]. 除此之外, 术后监测对于胶质瘤诊疗和预后同样重要, 术后监测主要是体液检测, 基于 4.1 的描述, 太赫兹技术也有望实现胶质瘤术后定期监测.

图 5 给出了 THz 技术在临床胶质瘤诊断方面的新模式. 总之, 太赫兹因其独特性质在肿瘤诊断方面取得了很多前瞻性的进展, 并且在胶质瘤整个诊疗过程中具有潜在应用价值, 有望实现“定位同时定性”的外科目标.

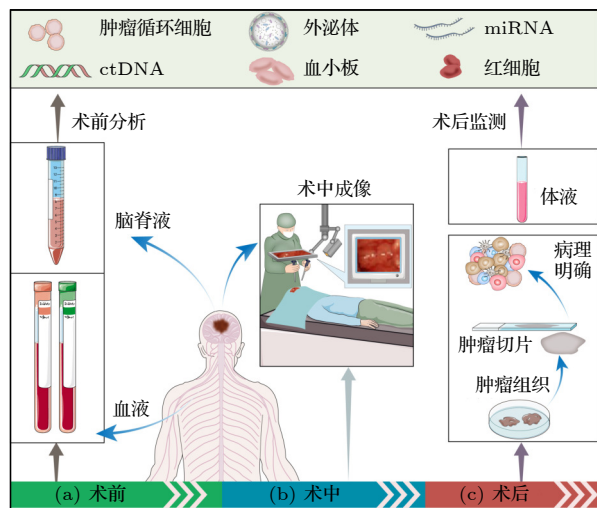


图 5 THz 技术在临床胶质瘤诊断方面的新模式

Fig. 5. New models of THz technology in clinical glioma diagnosis.

参考文献

- [1] Wen P Y, Kesari S 2008 *New Engl. J. Med.* **359** 492
- [2] Coons S W, Johnson P C, Scheithauer B W, Yates A J, Pearl D K 1997 *Cancer* **79** 1381
- [3] Qi N, Zhang Z Y, Xiang Y H 2013 *Spectrosc. Spectral Anal.* **33** 2064 (in Chinese) [齐娜, 张卓勇, 相玉红 2013 光谱学与光谱分析 **33** 2064]
- [4] Liu H, Xu D G, Yao J Q 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 5662 (in Chinese) [刘欢, 徐德刚, 姚建铨 2008 物理学报 **57** 5662]
- [5] Schirmer M, Fujio M, Minami M, Miura J, Araki T, Yasui T 2010 *Biomed. Opt. Express* **1** 354
- [6] Brun M A, Formanek F, Yasuda A, Sekine M, Ando N, Eishii Y 2010 *Phys. Med. Biol.* **55** 4615
- [7] Danciu M, Alexa-Stratulat T, Stefanescu C, et al. 2019 *Materials* **12** 1
- [8] Gong A, Qiu Y, Chen X, Zhao Z, Xia L, Shao Y 2019 *Appl. Spectrosc. Rev.* **55** 418
- [9] Nikitkina A I, Bikmulina P Y, Gafarova E R, et al. 2021 *J. Biomed. Opt.* **26** 043005
- [10] Sun Q, He Y, Liu K, Fan S, Parrott E P J, Pickwell-MacPherson E 2017 *Quant. Imaging Med. Surg.* **7** 345
- [11] Wan M, Healy J J, Sheridan J T 2019 *Opt. Laser Technol.* **122** 105859
- [12] Yang X, Zhao X, Yang K, Liu Y, Liu Y, Fu W, Luo Y 2016 *Trends Biotechnol.* **34** 810
- [13] Liu Y, Liu H, Tang M, Huang J, Liu W, Dong J, Chen X, Fu W, Zhang Y 2019 *RSC Adv.* **9** 9354
- [14] Liang B, Liu W, Zhan Q, Li M, Zhuang M, Liu Q H, Yao J 2019 *J. Biophotonics* **12** e201800466
- [15] Ostrom Q T, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J S 2019 *Neuro-Oncology* **21** 1
- [16] Louis D, Arie P, Pieter W, Brat D, Cree I, Dominique F, Cynthia H, Ng H, Pfister S, Guido R 2021 *Neuro-Oncology* **23** 1
- [17] Fisher R, Puztai L, Swanton C 2013 *Br. J. Cancer* **108** 479
- [18] Parker N R, Khong P, Parkinson J F, RuthWheeler H 2015 *Front. Oncol.* **5** 1
- [19] Martin J van d B 2010 *Acta Neuropathol.* **120** 297
- [20] Louis D N, Perry A, Reifenberger G, et al. 2016 *Acta Neuropathol.* **131** 803
- [21] Su C L, Li L, Chen X W, Zhang J, Shen N Q, Wang Z X, Yang S J, Li J, Zhu W Z, Wang C Y 2016 *Radiol. Pract.* **31** 570 (in Chinese) [苏昌亮, 李丽, 陈小伟, 张巨, 申楠茜, 王振熊, 杨时骐, 李娟, 朱文珍, 王承缘 2016 放射学实践 **31** 570]
- [22] Hainfellner J, Louis D, Perry A, Wesseling P 2014 *Brain Pathol.* **24** 429
- [23] Gao P Y, Lin Y, Zhang H M 2000 *Chin. J. Radiol.* **31** 570 (in Chinese) [高培毅, 林燕, 张红梅 2000 中华放射学杂志 **31** 570]
- [24] Yeung T P, Bauman G, Yartsev S, Fainardi E, Macdonald D, Lee T Y 2015 **84** 2386
- [25] Swanson K R, Chakraborty G, Wang C, Rockne R, Harpold H L, Muzi M, Adamsen T C, Krohn K A, Spence A M 2009 *J. Nucl. Med.* **50** 36
- [26] Jenkinson M, Barone D, Bryant A, Vale L, Bulbeck H, Lawrie T, Hart M, Watts C 2018 *Cochrane Database Syst. Rev.* **1** 1
- [27] Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V 2011 *Oncology* **12** 997
- [28] Hishii M, Matsumoto T, Arai H 2019 *Asian J. Neurosurg.* **14** 589
- [29] Vasefi F, MacKinnon N, Farkas D L, Kateb B 2017 *Neurophotonics* **4** 011010
- [30] Dolganova I N, Aleksandrova P V, Beshplav S I T, et al. 2018 *Saratov Fall Meeting, International Symposium on Optics and Biophotonics Saratov(RU)* pp1-2
- [31] Honda N, Lshii K, Kajimoto Y, Kuroiwa T, Awazu K 2018 *J. Biomed. Opt.* **23** 075006
- [32] Roessle K, Roessler K, Donat M, Cejna M, Zachenhofer I 2013 *Neurol. Res.* **34** 314
- [33] Genina E, Bashkatov A, Tuchina D, Timoshina P, Tuchin V 2019 *Biomed. Opt. Express* **10** 5182
- [34] Gebhart S, Lin W, Mahadevan J A 2006 *Phys. Med. Biol.* **51** 2011
- [35] Yaroslavsky A N, Schulze P C, Yaroslavsky I V, Schober R, Schwarzmaier H J 2002 *Phys. Med. Biol.* **47** 2059
- [36] Jermyn M, Desroches J, Mercier J, St-Arnaud K, Petrecca K 2016 *Biomed. Opt. Express* **7** 5129
- [37] Chen W, Zheng R, Baade P D, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu X Q, He J 2016 *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.* **6** 442
- [38] Chen H, Chen T H, Tseng T F, et al. 2011 *Opt. Express* **19** 21552
- [39] Wahaia F, Kasalynas I, Seliuta D, Molis G, Urbanowicz A, Carvalho S C D, Carneiro F, Valusis G, Granja P L 2015 *J. Mol. Struct.* **1079** 448

- [40] Wahaia F, Kasalynas I, Venckevicius R, et al. 2016 *J. Mol. Struct.* **1107** 214
- [41] Joseph C S, Yaroslavsky A N, Lagraves J L, Goyette T M, Giles R H 2010 *Terahertz Technology and Applications III San Francisco, CA(US), February 11, 2010* p760104
- [42] Meng K, Chen T N, Tao C, Zhu L G, Liu Q, Li Z, Li F, Zhong S C, Li Z R, Feng H 2014 *J. Biomed. Opt.* **19** 077001
- [43] Cao Y, Huang P, Li X, Ge W, Hou D, Zhang G 2018 *Phys. Med. Biol.* **63** 035016
- [44] Bowman T, Walter A, Shenderova O, Nunn N, McGuire G, El-Shenawee M 2017 *Biomed. Phys. Eng. Express* **3** 055001
- [45] Poorgholam K S, Zarrabi F 2021 *Opt. Commun.* **480** 126482
- [46] Park J Y, Choi H J, Cho K S, Kim K R, Son J H 2011 *J. Appl. Phys.* **109** 064704
- [47] Reid C B, Fitzgerald A, Reese G, Goldin R, Tekkis P, O'Kelly P S, Pickwell M E, Gibson A P, Wallace V P 2011 *Phys. Med. Biol.* **56** 4333
- [48] Bennett D B, Taylor Z D, Tewari P, et al. 2011 *J. Biomed. Opt.* **16** 057003
- [49] Jung E, Lim M, Moon K, Do Y, Lee S, Han H, Choi H, Cho K, Kim K 2011 *J. Opt. Soc. Korea* **15** 155
- [50] Sim Y C, Park J Y, Ahn K M, Park C, Son J H 2013 *Biomed. Opt. Express* **4** 1413
- [51] St. Peter B, Yngvesson S, Siqueira P, Kelly P, Khan A, Glick S, Karellas A 2013 *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.* **3** 374
- [52] Anashkina E A, Andrianov A V, Akhmedzhanov R A, et al. 2014 *Phys. Wave Phenom.* **22** 202
- [53] Yamaguchi S, Fukushi Y, Kubota O, Itsuji T, Ouchi T, Yamamoto S 2016 *Phys. Med. Biol.* **61** 6808
- [54] Duling I, Dimdars Z 2009 *Nat. Photonics* **3** 630
- [55] Crawley D A, Longbottom C, Cole B E 2003 *Caries Res.* **37** 352
- [56] Shi J, Wang Y Y, Xu D G 2018 *Opt. Express* **26** 6371
- [57] Ding S H, Li Q, Li Y D, Wang Q 2011 *Chin. J. Lasers* **38** 220 (in Chinese) [丁胜晖, 李琦, 李运达 2011 中国激光 **38** 220]
- [58] Wu L M, Xu D G, Wang Y Y, Liao B, Jiang Z N, Zhao L, Sun Z C, Wu N, Chen T N, Feng H, Yao J Q 2019 *Biomed. Opt. Express* **10** 3953
- [59] Wu L M, Xu D G, Wang Y Y, Zhang Y, Wang H, Liao B, Gong S, Chen T N, Wu N, Feng H, Yao J Q 2020 *Neurophotonics* **7** 025005
- [60] Wu L M, Wang Y Y, Liao B, Zhao L, Chen K, Ge M L, Li H, Chen T N, Feng H, Xu D G, Yao J J 2021 *Biomed. Opt. Express* **13** 93
- [61] Chen H, Chiu C M, Lai W L, Lee W J, Tsai Y F, Lin C W, Tseng T F, Sun C K 2011 *Opt. Express* **19** 19523
- [62] Oh S J, Huh Y M, Kim S H, Yang J, Jeong K, Kang C, Son J H, Suh J S 2011 *International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves Houston, USA, October 2-7 2011* pp1-2
- [63] Doradl P, Alavi K, Josep C, Giles R 2013 *J. Biomed. Opt.* **18** 090504
- [64] Chen H, Ma S H, Yan W X, Wu X M, Wang X Z 2013 *Chin. Phys. Lett.* **30** 030702
- [65] Sim Y C, Ahn K M, Park J Y, Park C S, Son J H 2013 *IEEE J. Biomed. Health Inf.* **17** 779
- [66] Doradla P, Alavi K, Joseph C S, Giles R H 2014 *J. Biomed. Opt.* **19** 080501
- [67] Azizi S, Novin S N, Seyedsharbaty M M, Zarrabi F 2018 *Quantum Electron* **50** 230
- [68] Joseph C S, Patel R, Neel V A, Giles R H, Yaroslavsky A N 2014 *J. Biophotonics* **7** 295
- [69] Oh S J, Kim S H, Ji Y B, Jeong K, Park Y, Yang J, Park D W, Noh S K, Kang S G, Huh Y M, Son J H, Suha J S 2014 *Biomed. Opt. Express* **5** 2837
- [70] Ji Y B, Kim S H, Jeong K, Choi Y, Son J H, Park D W, Noh S K, Jeon T I, Huh Y M, Haam S, Lee S K, Oh S J, Suh J S 2014 *Biomed. Opt. Express* **5** 4162
- [71] Chen H, Ma S, Wu X, Yang W, Zhao T 2015 *J. Biomed. Opt.* **20** 036017
- [72] Wahaia F, Kasalynas I, Seliuta D, Molis G, Urbanowicz A, Carvalho S C D, Carneiro F, Valusis G, Granja P L 2015 *J. Mol. Struct.* **1079** 391
- [73] Bowman T C, Shenawee M E, Campbell L K 2015 *IEEE Trans. Antennas Propag.* **63** 2088
- [74] Rong L, Latychevskaia T, Chen C, Wang D, Yu Z, Zhou X, Li Z, Huang H, Wang Y, Zhou Z 2015 *Sci. Rep.* **5** 1
- [75] Ji Y B, Park C H, Kim H, et al. 2015 *Biomed. Opt. Express* **6** 274099146
- [76] Martin J P, Joseph C S, Giles R H 2016 *J. Biomed. Opt.* **21** 70502
- [77] Rahman A, Rahman A K, Rao B 2016 *Biosens. Bioelectron.* **82** 64
- [78] Yamaguchi S, Fukushi Y, Kubota O, Itsuji T, Ouchi T, Yamamoto S 2016 *Sci. Rep.* **6** 30124
- [79] Ji Y B, JaeOh S, Kang S G, et al. 2016 *Sci. Rep.* **6** 36040
- [80] Bowman T, Wu Y, Gauch J, Campbell L K, Shenawee M E 2017 *J. Infrared Millimeter Terahertz Waves* **38** 766
- [81] Liu H, Zhang Z, Zhang X, Yang Y, Zhang Z, Liu X, Wang F, Han Y, Zhang C 2018 *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.* **8** 271
- [82] Mavarani L, Hillger P, Bücher T, Grzyb J, Pfeiffer U R, Cassar Q, Al-Ibadi A, Zimmer T, Guillet J P, Mounaix P, MacGrogan G 2018 *Frequenz* **72** 93
- [83] Chernomyrdin N V, Kucheryavenko A S, Kolontaeva G S, et al. 2018 *Appl. Phys. Lett.* **113** 274099146
- [84] Bowman T, Chavez T, Khan K, Wu J X, Chakraborty A, Rajaram N, Bailey K, El-Shenawee M 2018 *J. Biomed. Opt.* **23** 026004
- [85] Grigorev R, Kuzikova A, Demchenko P, Senyuk A, Svechkova A, Khamid A, Zakharenko A, Khodzitskiy M 2019 *Materials-Basel* **13** 1
- [86] Bowman T, Vohra N, Bailey K, Shenawee M E 2019 *J. Med. Imaging* **6** 023501
- [87] Gavdush A, Chernomyrdin N, Malakhov K, et al. 2019 *J. Biomed. Opt.* **24** 023501
- [88] Chavez T, Vohra N, Wu J, Bailey K, El-Shenawee M 2020 *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.* **10** 176
- [89] Wang Y, Sun Z, Xu D, Wu L, Chang J, Tang L, Jiang Z, Jiang B, Wang G, Chen T, Feng H, Yao J 2019 *J. Phys. D:Appl. Phys.* **53** 095403
- [90] Gavdush A A, Chernomyrdin N V, et al. 2021 *Biomed. Opt. Express* **12** 69
- [91] Kucheryavenko A S, Chernomyrdin N, Gavdush A, et al. 2021 *Biomed. Opt. Express* **12** 4162
- [92] Guerboukha H, Nallappan K, Skorobogatiy M 2018 *Adv. Opt. Photonics* **10** 843
- [93] Zaytsev K, Dolganova I, Chernomyrdin N, et al. 2020 *J. Opt.* **22** 013001
- [94] Chen W, Peng Y, Jiang X, Zhao J, Zhao H, Zhu Y 2017 *Sci. Rep.* **7** 12166
- [95] Sy S, Shengyang H, Wang Y X, Yu J, Ahuja A T, Zhang Y T, Pickwell M E 2010 *Phys. Med. Biol.* **55** 7587
- [96] Xie A, van der Meer A F, Austin R H 2002 *Phys. Rev. Lett.*

88 018102

- [97] Wang Y, Jiang Z, Xu D, Chen T, Chen B, Wang S, Mu N, Feng H, Yao J **2019** *Biomed. Opt. Express* **10** 5351
- [98] Zhang J, Mu N, Liu L, Xie J, Feng H, Yao J, Chen T, Zhu W **2021** *Biosens. Bioelectron.* **185** 113241
- [99] Cheng C, Zhu Z, Li S, Ren G, Zhang J, Cong H, Peng Y, Han J, Chang C, Zhao H **2019** *RSC Adv.* **9** 20240
- [100] Waniewski R A, Martin D L **1984** *J. Neurosci.* **4** 2237
- [101] Ruggiero M T, Sibik J, Zeitler J A, Korter T M **2016** *J Phys Chem A* **120** 7490
- [102] Liu K, Zhang R, Liu Y, Chen X, Li K, Pickwell M E **2021** *Biomed. Opt. Express* **12** 1559
- [103] Stefano N D, Matthews P M, Arnold D L **1995** *Magn. Reson. Med.* **34** 721
- [104] Hattingen E, Raab P, Franz K, Zanella F E, Lanfermann H, Pilatus U **2008** *NMR Biomed.* **21** 233
- [105] Metwally L I A, El-din S E, Abdelaziz O, Hamdy I M, Elsamman A K, Abdelalim A M **2014** *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* **45** 211
- [106] Yang L, Sun H, Weng S, Zhao K, Zhang L, Zhao G, Wang Y, Xu Y, Lu X, Zhang C, Wu J **2008** *Spectrochim. Acta, Part A.* **69** 160
- [107] King M D, Blanton T N, Mixture S T, Korter T M **2011** *Cryst. Growth Des.* **11** 5733
- [108] Cherkasova O, Peng Y, Konnikova M, Kistenev Y, Shi C J, Vrazhnov D, Shevelev O, Zavjalov E, Kuznetsov S, Shkurinov A **2021** *Photonics* **8** 22
- [109] Wu K, Qi C, Zhu Z, Wang C, Song B, Chang C **2020** *J. Phys. Chem. Lett.* **11** 7002
- [110] Xiang Z, Tang C, Chang C, Liua G **2020** *Sci. Bull.* **65** 308
- [111] Liu G, Chang C, Qiao Z, Wu K, Zhu Z, Cui G, Peng W, Tang Y, Li J, Fan C **2019** *Adv. Funct. Mater.* **29** 1807862.1
- [112] Liu X, Qiao Z, Chai Y, Zhu Z, Wu K, Ji W, Li D, Xiao Y, Mao L, Chang C, Wen Q, Song B, Shu Y **2021** *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **118** e2015685118
- [113] Zhang J, He Y, Liang S, Liao X, Li T, Qiao Z, Chang C, Jia H, Chen X **2021** *Nat. Commun.* **12** 1
- [114] Li Y, Chang C, Zhu Z, Sun L, Fan C **2021** *J. Am. Chem. Soc.* **143** 4311
- [115] Touat M, Duran P A, Alentorn A, Lacroix L, Massard C, Idbaih A **2015** *Expert Rev. Mol. Diagn.* **15** 1311
- [116] Cheung A H K, Chit Chow, To K F **2018** *J. Thorac. Dis.* **10** S1645
- [117] Kit O I, Vodolazhsky D I, Rostorguev E E, Porsksheyan D H, Panina S **2017** *Biomed. Khim.* **63** 481
- [118] Simonelli M, Dipasquale A, Orzan F, Lorenzi E, Persico P, Navarria P, Pessina F, Conti Nibali M, Bello L, Santoro A, Boccaccio C **2020** *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **146** 102879
- [119] Kumar A, Verma P, Jindal P **2021** *Opt. Quantum Electron* **53** 165
- [120] Pantel K, Brakenhoff R H, Brandt B **2008** *Nat. Rev. Cancer* **8** 329
- [121] Sheng W, Ogunwobi O O, Chen T, Zhang J, George T J, Liu C, Fan Z H **2014** *Lab Chip* **14** 89
- [122] Zhu M, Zhang L, Ma S, Wang J, Su J, Liu A **2018** *Mater. Res. Express* **6** 045805
- [123] Wan J, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton J D, Caldas C, Pacey S, Baird R, Rosenfeld N **2017** *Nat. Rev. Cancer* **17** 223
- [124] Yang K **2020** *Ph. D. Dissertation* (Chongqing: Army Military Medical University) (in Chinese) [杨柯 2020 博士学位论文 (重庆: 陆军军医大学)]
- [125] Silantyev A S, Libra L F M, Gurina O I, Kardashova K S, Nikolouzakis T K, Nosyrev A E, Sutton C W, Mitsias P D, Tsatsakis A **2019** *Cells* **8** 863
- [126] Pirlog R, Susman S, Iuga C A, Florian S I **2019** *Medicina* **55** 1
- [127] Petrik V, Saadoun S, Loosemore A, Hobbs J, Opstad K S, Sheldon J, Tarelli E, Howe F A, Bell A, Papadopoulos M C **2008** *Clin. Chem.* **54** 713
- [128] Miyauchi E, Furuta T, Ohtsuki S, Tachikawa M, Uchida Y, Sabit H, Obuchi W, Baba T, Watanabe M, Terasaki T **2018** *PLoS One* **13** e0193799
- [129] López-López n, López-González n, Clive-Baker T, Barbas C **2018** *Expert Rev. Mol. Diagn.* **18** 1
- [130] Mangano K, Mazzon E, Basile M S, Marco R D, Bramanti P, Mammana S, Petralia M C, Fagone P, Nicoletti F **2018** *Oncotarget* **9** 17951
- [131] Mario P, Emanuela M, Maria B, Maria P, Alessia B, Giuseppe C, Placido B, Ferdinando N, Paolo F **2018** *Oncol. Lett.* **16** 2881
- [132] Zavalova M, Shevchenko V, Nikolaev E, Zgoda V **2017** *Eur. J. Mass Spectrom.* **23** 192
- [133] Cao C **2020** *Ph. D. Dissertation* (Beijing: University of Science & Technology Beijing) (in Chinese) [曹灿 2020 博士学位论文 (北京: 北京科技大学)]
- [134] Bi J, Chowdhry S, Wu S, Zhang W, Masui K, Mischel P S **2020** *Nat. Rev. Cancer* **20** 57
- [135] Kwon H, Oh S, Jin X, An Y J, Park S **2015** *Arch. Pharmacol Res.* **38** 372
- [136] Yan F, Li W, Wang Z C **2020** *Spectrosc. Spectral Anal.* **40** 397 (in Chinese) [燕芳, 李伟, 王志春 2020 光谱学与光谱分析 **40** 397]
- [137] Gourlay J, Morokoff A P, Luwor R B, Zhu H J, Kaye A H, Styli S S **2017** *J. Clin. Neurosci.* **35** 13
- [138] Yunusova N V, Borisov A, Yury K **2020** *Multimodal Optical Diagnostics of Cancer* (Germany: Springer, Chan) pp157–192
- [139] Surman M, Stepień E, Hoja-Lukowicz D, Przybyło M **2017** *Clin. Exp. Metastasis* **34** 273
- [140] André-Grégoire G, Gavard J **2016** *Cell Adhes. Migr.* **11** 164
- [141] Yang H, Fua H, Xu W, Zhang X **2016** *Clin. Chem. Lab. Med.* **54** 1871
- [142] Lan F, Qing Q, Pan Q, Hu M, Yu H, Yue X **2018** *Cell. Oncol.* **41** 25
- [143] Yue X, Lan F, Xia T **2019** *Mol. Ther.* **27** 1939
- [144] Manda S V, Kataria Y, Tatireddy B R, Ramakrishnan B, Ratnam B G, Lath R, Ranjan A, Ray A **2017** *J. Neurosurg.* **128** 1
- [145] Akers A C, Hua W, Li H, et al. **2017** *Oncotarget* **8** 68769
- [146] Figueroa J, Phillips L M, Shahar T, et al. **2017** *Cancer Res.* **77** 5808
- [147] Shao H, Chung J, Lee K, Balaj L, Min C, Carter B S, Hochberg F H, Breakefield X O, Lee H, Weissleder R **2015** *Nat. Commun.* **6** 6999
- [148] Tang M J **2020** *Ph. D. Dissertation* (Chongqing: University of Chinese Academy of Sciences) (in Chinese) [汤明杰 2020年 博士学位论文(重庆: 中国科学院大学)]
- [149] Zhang R, Chen Q, Liu K, Chen Z, Li K, Zhang X, Xu J, Pickwell-MacPherson E **2019** *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.* **99** 1
- [150] Zhou R, Wang C, Huang Y, Huang K, Wang Y, Xu W, Xie L, Ying Y **2021** *Biosens. Bioelectron.* **188** 113336
- [151] Sebastiani F, Ma C Y, Funke S, Bäumer A, Decka D, Hoberg C, Esser A, Forbert H, Schwa G, Marx D, Havenith M **2020** *Angew. Chem. Int. Ed.* **60** 3768

- [152] Zhang Z, Yang M, Yan X, Guo X, Li J, Yang Y, Wei D, Liu L, Xie J, Liu Y, Liang L, Yao J 2020 *ACS Appl. Mater. Interfaces* **12** 11399
- [153] Yiwen, Sun, Bernd, M, Fischer, Emma, Pickwell-MacPherson 2009 *J. Biomed. Opt.* **14** 064017
- [154] Fan S, Ung B, Parrott E, Pickwell-Macpherson E 2015 *Phys. Med. Biol.* **60** 2703
- [155] Png G M, Choi J W, Ng B W, Mickan S P, Abbott D, Zhang X J P i M 2008 *Phys. Med. Biol.* **53** 3501
- [156] Oh S J, Kim S H, Jeong K, Park Y, Huh Y M, Son H, Suh J S 2013 *Opt. Express* **21** 21299
- [157] Kolesnikov A S, Kolesnikova E A, Popov A P, Nazarov M M, Shkurinov A P, Tuchin V V 2014 *Quantum Electron.* **44** 633
- [158] Formanek F, Brun M A, Yasuda A 2010 *Biomed. Opt. Express* **2** 58
- [159] He Y, Ung B S Y, Parrott E P J, Ahuja A T, Pickwell-MacPherson E 2016 *Biomed. Opt. Express* **7** 4711

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Terahertz technology applications in glioma diagnosis: From histological classification to molecular typing^{*}Mu Ning¹⁾ Yang Chuan-Yan¹⁾ Ma Kang¹⁾ Quan Yu-Lian¹⁾Wang Shi¹⁾ Lai Ying¹⁾ Li Fei¹⁾ Wang Yu-Ye^{2)†}Chen Tu-Nan^{1)‡} Xu De-Gang²⁾ Feng Hua¹⁾

1) (Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Army Military Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400038, China)

2) (School of Precision Instrument and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

(Received 29 December 2021; revised manuscript received 26 January 2022)

Abstract

Terahertz wave is an electromagnetic wave, whose wavelength is located between microwave wavelength and infrared wavelength. Based on low ionization and fingerprint characteristics, it has great potential applications in biomedical field, especially in the intraoperative localization and qualitative diagnosis of tumors. Glioma is the most urgent tumor for positioning qualitative diagnosis. Owing to its invasiveness and heterogeneity, it is easy to relapse after resection and has a significant influence on the nerve function of adjacent brain regions. Therefore, rapid determination of tumor boundary and pathological characteristics is an important prerequisite for accurate diagnosis, treatment and clinical research of glioma. Here, we summarize the biophysical technology of glioma diagnosis, and expound the new technique of terahertz wave and its research results in diagnosis of glioma. Furthermore, based on the research progress of integrated diagnosis of glioma histopathology and molecular pathology, we propose a hypothesis that different molecular subtypes of tumor tissue may have a consistent 'differential terahertz wave protein composition' of terahertz tumor subtype recognition mechanism. Finally, combining the biological characteristics of brain tissue and the potential of glioma marker detection in body fluids, we discuss the clinical application model and prospects of terahertz technologies in glioma detection.

Keywords: terahertz technology, glioma, molecular markers, diagnosis

PACS: 87.64.-t, 87.80.Dj, 87.85.D-, 78.40.-q

DOI: 10.7498/aps.71.20212419

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 82173388), the National Basic Research Program of China (Grant No. 2015CB755405), and the Talents Training Program of Army Military Medical University, China (Grant No. 2019MPRC021/XZ-2019-505-051).

[†] Corresponding author. E-mail: ctn@tmmu.edu.cn

[‡] Corresponding author. E-mail: yuyewang@tju.edu.cn

太赫兹技术在胶质瘤诊疗中的应用：从组织分级到分子分型

穆宁 杨川艳 马康 全玉莲 王诗 赖颖 李飞 王与焱 陈图南 徐德刚 冯华

Terahertz technology applications in glioma diagnosis: From histological classification to molecular typing

Mu Ning Yang Chuan-Yan Ma Kang Quan Yu-Lian Wang Shi Lai Ying Li Fei Wang Yu-Ye
Chen Tu-Nan Xu De-Gang Feng Hua

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 71, 178702 (2022) DOI: 10.7498/aps.71.20212419

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.71.20212419>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

6G技术发展愿景与太赫兹通信

6G technology development vision and terahertz communication

物理学报. 2021, 70(24): 244303 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211729>

基于纳米印刷技术的双螺旋太赫兹可调超表面

Nano-printing technology based double-spiral terahertz tunable metasurface

物理学报. 2022, 71(11): 117801 <https://doi.org/10.7498/aps.71.20212408>

太赫兹波对钾离子通道蛋白二级结构影响的分子动力学模拟

Molecular dynamics simulation of effect of terahertz waves on the secondary structure of potassium channel proteins

物理学报. 2021, 70(24): 248701 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211725>

自旋太赫兹源：性能、调控及其应用

Spintronic terahertz emitter: Performance, manipulation, and applications

物理学报. 2020, 69(20): 208705 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200757>

太赫兹波生物效应

Biological effects of terahertz waves

物理学报. 2021, 70(24): 240701 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211996>

应用太赫兹焦平面成像方法研究氧化镁晶体在太赫兹波段的双折射特性

Birefringence characteristics of magnesium oxide crystal in terahertz frequency region by using terahertz focal plane imaging

物理学报. 2020, 69(20): 208702 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200766>