



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上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。

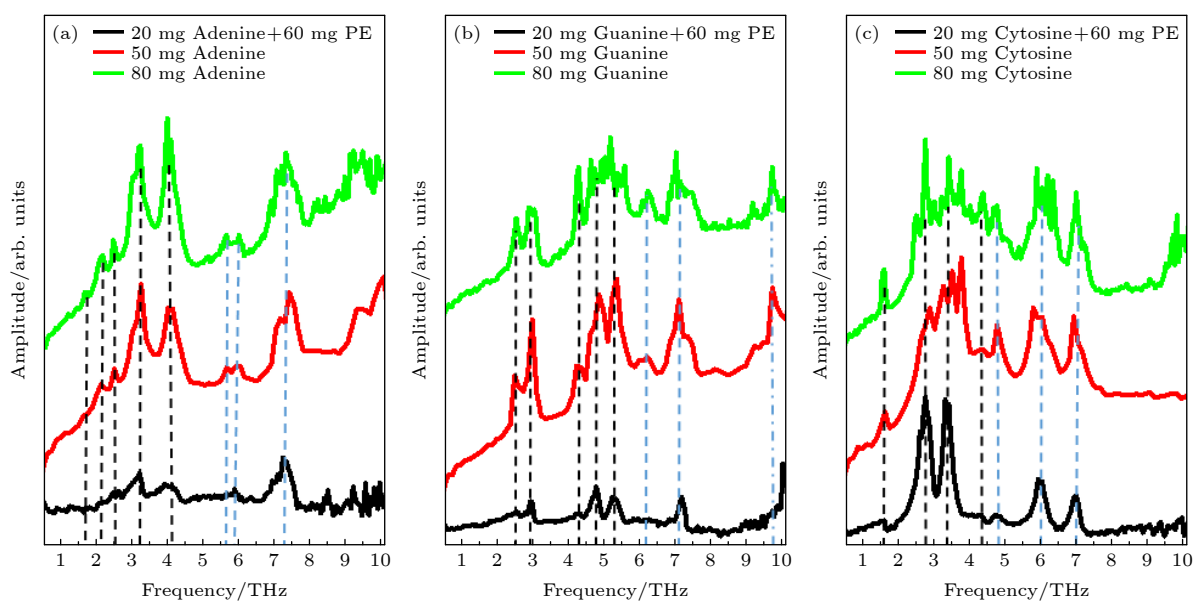
2.1.2 生物大分子受太赫兹波激发产生共振吸收

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,在整个太赫兹频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) 组织脱水和坏死(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.

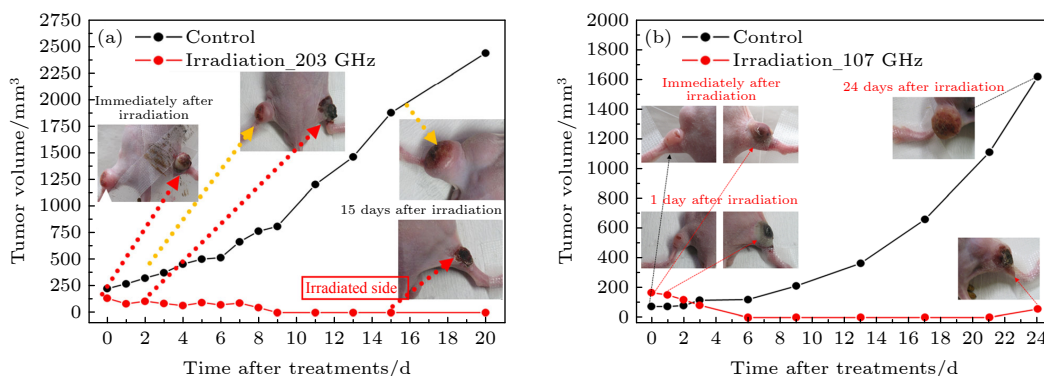


图 2 肿瘤分别受频率为 (a) 0.203 THz 和 (b) 0.107 THz 的太赫兹波辐照后与对照肿瘤的生长曲线图^[19]

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].

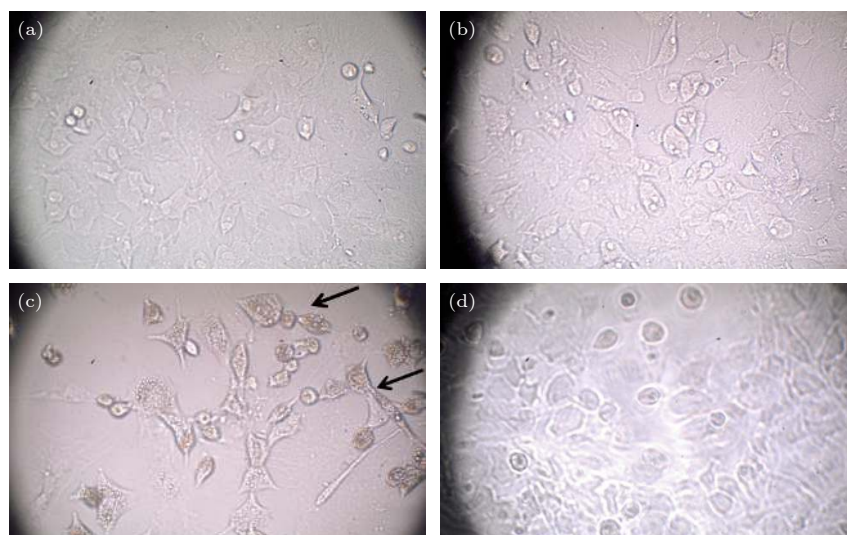


图3 小鼠干细胞受太赫兹辐照后发生形态变化的显微镜照片 (a) 对照组; (b) 宽带太赫兹波辐照 2 h; (c) 宽带太赫兹波辐照 9 h; (d) 单频连续波太赫兹波辐照 2 h; 图 (c) 中的箭头表示细胞中含有大量的脂滴包涵物 [43]

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].

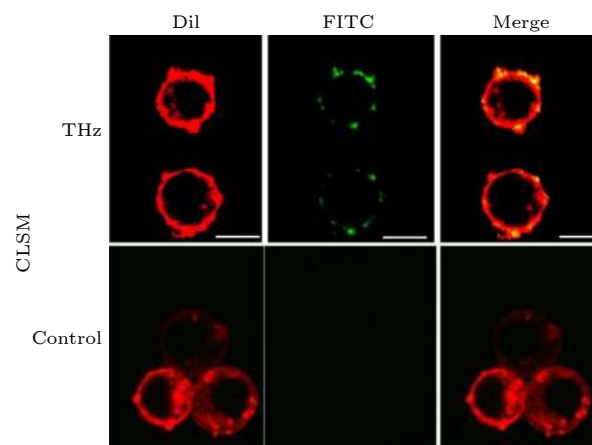


图4 PC12 细胞受太赫兹波辐照 10 min 后纳米球的摄入情况. 共聚焦激光扫描显微图像显示受太赫兹波辐照的细胞中摄入了纳米球, 而未受辐照的对照组细胞没有摄入任何纳米球 [14]

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 μW/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.

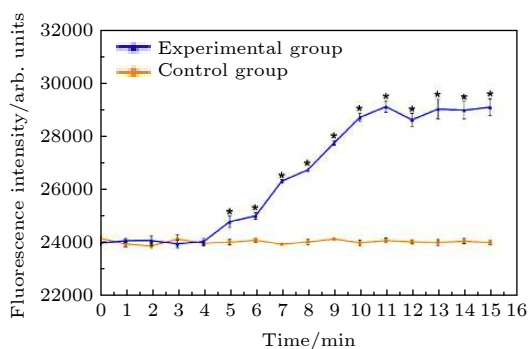


图 5 太赫兹波辐照效应对精子细胞内钙浓度的影响^[50]
Fig. 5. Effect of terahertz irradiation on the intracellular calcium concentration in sperm^[50].

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.

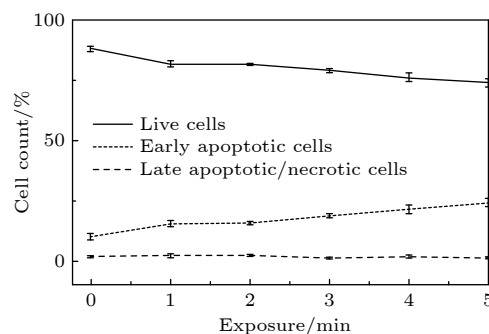


图 6 样品中存活细胞、早凋亡细胞、晚凋亡细胞与太赫兹波辐照时间的关系^[13]

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 PPAR γ) 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.

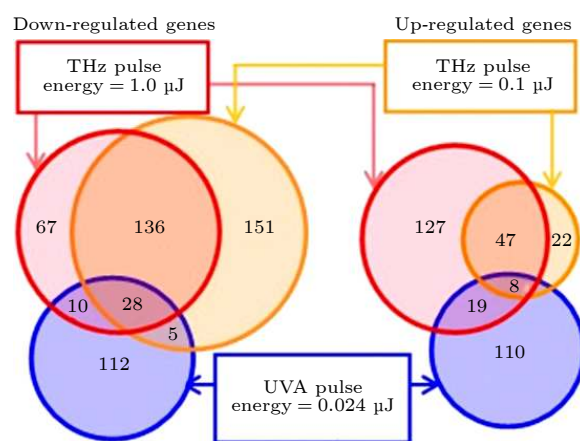


图 7 强太赫兹脉冲诱导的人类皮肤的基因表达. 维恩图概括了 EpiDermFT 组织受 1.0 μ J 或者 0.1 μ J 太赫兹脉冲辐照后基因表达的变化^[57]

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 and 细胞反应, 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.

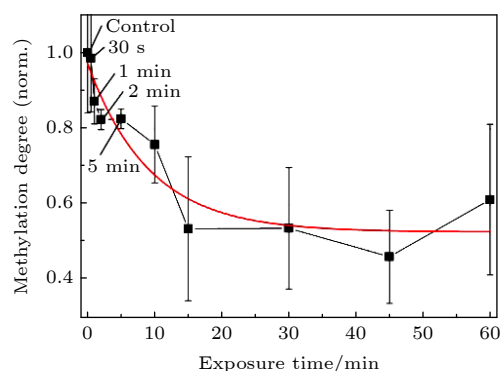


图 8 黑色素瘤细胞内 DNA 去甲基化程度随太赫兹波辐照时间的变化曲线^[63]

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

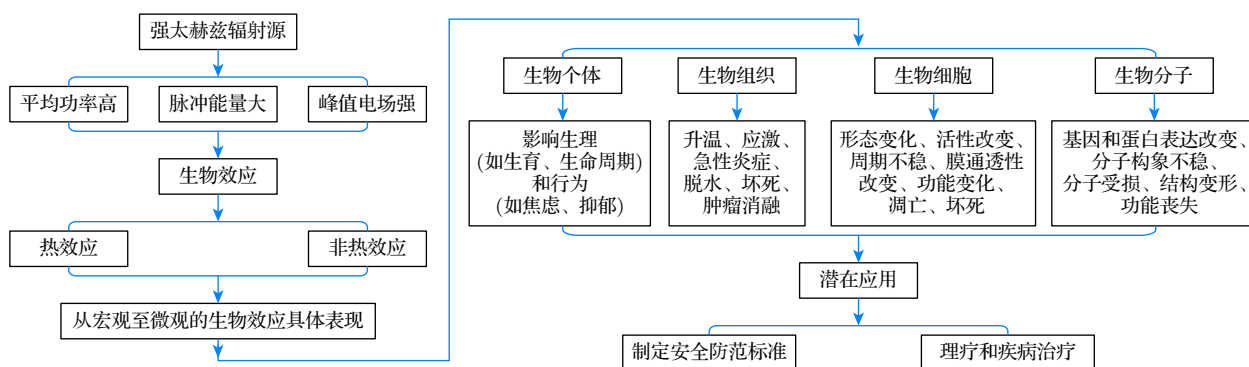


图9 包括太赫兹波主要生物效应的本文逻辑结构图

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, Sahnikova 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 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, Jhajji 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 13th 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] Wilmink 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, Wilmink 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 O, 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] 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
- [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 *Intl 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](https://doi.org/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