DOI:10.16016/j.1000-5404.202008139

太赫兹辐射生物效应研究进展与展望



余争平,张 蕾 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)军事预防医学系军队劳动卫生学教研室,电磁辐射医学防护教育部重点实验室

[摘要] 21 世纪以来,太赫兹(terahertz, THz)技术的应用日益广泛,其成像和感应技术在医疗、军事、安保方面的应用研究不断深入。为了安全有效地应用太赫兹技术,特别是将太赫兹技术应用于诊断、活体成像、治疗、安检等领域,需要对太赫兹辐射的生物效应和安全性进行研究和评估,明确其生物效应特征和量效关系,获得致伤阈值。因此,THz 生物效应研究成为本领域备受关注的热点。THz 生物效应研究是开展 THz 应用研究的前提和必要条件,有助于加深对 THz 与生物系统相互作用机制的了解,也为未来 THz 技术的应用发展奠定基础。同时,从实际应用的角度来说,THz 生物效应研究也是评价健康危害、建立安全标准、THz 技术安全应用所必需的。本文将从 THz 辐射的热效应和非热效应两个方面,对 THz 生物效应研究进展进行综合阐述,并总结分析 THz 生物效应研究给我们的启示,对未来发展的方向进行展望。

[关键词] 太赫兹辐射;生物效应;热效应;非热效应

[中图法分类号] Q689; R14 [文献标志码] A

Progress and prospective in biological effects of terahertz radiation

YU Zhengping, ZHANG Lei Department of Occupational Health, Key Laboratory of Electromagnetic Radiation Protection of Ministry of Education, Faculty of Military Preventive Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] The application of terahertz (THz) technology has expanded gradually in this century. Studies on the usages of THz imaging and sensing in medical, military, and security areas are going deeper and deeper. In order to use THz technology safely and effectively, especially in the fields of diagnosis, live imaging, therapy, and security screening, it is of great urgency to identify its bioeffects and dose-effect relationship, and then injury threshold so as to study and evaluate the safety and bioeffects of THz radiation. Therefore, the research on THz bioeffects becomes a hotspot in our field, and is the precondition and prerequisite for the studies on the THz application and the knowledge of interaction between THz wave and bio-systems, as well as on founding a basis for its future application and development. Moreover, the researches on THz bioeffects are essential for evaluating health hazards, establishing safety standards, and using THz technology safely. This article reviews the progress and development of THz bioeffects in thermal effects and non-thermal effects, and then, summarizes and analyzes the enlightenment of the researches, and look forward to the future development.

[**Key words**] terahertz radiation; biological effects; thermal effects; non-thermal effects

Supported by the National Key R&D Program of China (2017YFC0108601) and the National Basic Research Program of China (2015CB755404).
Corresponding author: YU Zhengping, E-mail: yuzping_tmmu@126.com; ZHANG Lei, E-mail: zlepo1980@163.com

[基金项目] 国家重点研发计划(2017YFC0108601);国家重点基础研究发展计划(2015CB755404)

[作者简介] 余争平,博士,教授,博士研究生导师,“973”首席科学家。担任中国生物医学工程学会生物电磁学专业委员会前任主任委员。主持“973”项目、国家重点研发课题各 1 项。获国家科技进步一等奖。在 J Pineal Res、Autophagy 等 SCI 收录期刊发表论文 100 余篇。主要从事电磁辐射生物效应和健康危害防护方面的研究。E-mail:yuzping_tmmu@126.com

张 蕾,博士,副教授,硕士研究生导师。主要从事电磁辐射生物效应和健康危害防护方面的研究。E-mail:zlepo1980@163.com

在电磁波谱中,太赫兹辐射频段位于红外和微波之间,属于非电离辐射的范畴。通常将太赫兹辐射定义为频率范围在(0.1~10)×10^{12}Hz,波长为30~3 000 μm的电磁波,量子能量E为0.4~41 meV。由于太赫兹辐射既具有量子特性又具有电子特性,太赫兹的应用前景非常广泛。THz脉宽在皮秒级,可用作时间分辨瞬时光谱来分析多种类型的物质特性,且其相干性强,更有助于获得样本准确的折射率和吸收系数。THz辐射的量子能量很低,理论上不会造成组织电离,可用于生物活检[1]。近20年来,随着多种新型THz源和器件的蓬勃发展,THz技术被广泛应用于医疗、军事和安检等领域。在军事和安检中,THz技术被应用于非接触扫描,探查隐藏危险品、毒品、武器等[2-3]。在医疗中,THz技术用于肿瘤、烧伤、创伤等疾病的探测、诊断和分辨是目前的研究热点[4-8]。

近年来,由于THz技术的深入研究和广泛应用前景,THz应用的生物安全性越来越受到关注,而THz生物效应研究是评价THz技术生物安全性的基础和前提,因此THz辐射生物效应的研究也越来越多。现将近年来THz辐射在热效应和非热效应方面生物效应研究的进展,进行总结和展望。

1 THz辐射的热效应

频率在射频段以上的非电离辐射,其主要的生物效应来自于热效应,太赫兹也不例外。太赫兹能量传递到生物体,部分能量被生物体吸收、转换,产生热能,因此,热效应也是THz生物效应的主要特征。THz辐射的热效应受两个方面因素的影响:一是THz暴露参数,如频率、光斑大小、暴露时长、辐射通量密度、射束轮廓;二是生物组织的组成和性质,如折射率、吸收率、散射率等。这些因素都会影响到太赫兹辐射在生物组织中的传播、能量分布和热效应。

生物组织在THz频段的吸收特性主要与水分子相关,也与生物大分子相关。当THz能量传递到生物组织,光能量被生色基团如水分子所吸收,然后转变为热能,因此产生显著的温度瞬变,从而造成显著的热效应。皮肤组织吸收的能量可应用THz功率密度、皮肤组织吸收系数进行计算,获得热生成率S(W/m^3):

$$S(r,z)=\mu_a(r,z)\Phi_0(r,z)$$

$\Phi_0(r,z)$为组织某位置(r,z)的功率密度,μ_a为该位置的吸收系数。

并可通过获得的S值,计算组织局部温升ΔT:

$$\Delta T(r,z)=\frac{S(r,z)\Delta t}{\rho c}$$

ΔT为某位置的局部温升,Δt为热暴露的时间,ρ为组织密度(g/m^3),c为组织比热[J/(g·K)]。

由于THz能量可被生物组织所吸收,较高功率的THz辐射可能引起生物组织的热效应。THz的热效应通常包括引起组织凝固、破坏结构蛋白、细胞死亡、激活细胞应激反应、细胞器功能障碍等。THz热效应的类型和程度取决于5个方面的因素:①与温度的指数依赖性;②与暴露时长的线性依赖性;③器官、组织、细胞类型;④组织结构和宏观环境(如血液灌注、含水量等);⑤代谢、生理和细胞成分微环境(如pH、O_2、CO_2、ATP、葡萄糖、代谢产物的水平等)[9]。不同的生物组织中这些因素差别很大,因此,每一种组织表现出截然不同的热敏感性。并且,由于影响热敏感性的因素很多,要精准明确某一特定生物组织的热敏感性也很困难。但在热的作用下,所有的生物组织都表现出类似的反应趋势,可用来将观察到的效应与剂量联系起来。

高温在器官和组织水平可激活急性炎症反应,引起组织干燥和坏死。高温引起的急性炎症反应可持续数日,既用来清除致伤物质,也启动损伤修复过程。炎症反应的经典表征为红肿热痛。这些表征也是血流增加帮助白细胞向受损组织区域移动的结果。当生物组织暴露于80~100 ℃数秒,就会发生干燥和坏死,在50~70 ℃暴露数分钟,就会发生不可逆的胞外蛋白的损伤[10]。在细胞水平,最常见的热效应有:①刺激细胞生长和代谢;②形态改变(肿胀、气泡化、皱缩);③激活细胞应激反应机制;④通过凋亡或坏死引起细胞死亡。在设立THz和可见光的安全标准时,是将可见的组织损伤作为生物效应终点。因此,研究组织的热效应对于制定THz频段的安全标准是非常重要的。

美国空军研究实验室(AFRL)对THz辐射的热效应开展了系列研究。人真皮成纤维细胞于温度控制小室中暴露于2.52 THz(84.8 mW/cm^2),辐照过程中细胞温度上升2.9 ℃,随着暴露时长的增加,细胞死亡率也随之上升,在暴露80 min达到最大死亡率(5%)[11]。在系列THz暴露实验中,细胞温度上升2.9~3.0 ℃,THz暴露组和热处理阳性对照组在细胞死亡率和HSP表达水平指标上均呈现相当的变化。因此,研究者认为THz辐照所引起的效应主要是热效应引起的。DALZELL等[12]应用计算模型和实验手段研究确定THz频段短时暴露(数秒)和长时暴露(数分钟)的组织损伤阈值,0.1~1.0 THz短时暴露的组织损伤阈值

(ED50)为 7.16 W/cm^2,组织终末温度为 60 ℃,将蛋清样本暴露于 1.89 THz,189.92 mW/cm^2,样本表现出可见的凝固征象,蛋清的温度在 60 min 暴露过程中升高了 10~12 ℃。

本期陈纯海[13]、高鹏等[14]的研究聚焦 THz 辐射热效应的敏感组织——皮肤组织,阐明了 THz 辐射暴露所致皮肤组织损伤的生物效应特点及其潜在的分子机制。研究发现 THz 辐射具有明显的致皮肤升温效应,且具有剂量依赖性,50 mW/cm^2 THz 辐照能够导致辐照动物皮肤平均温度迅速升高超过 2 ℃,并且导致辐照部位皮肤组织出现上皮脱落及出血等病理损伤特征。损伤皮肤组织转录组测序发现 THz 辐照引起与调控机体组织免疫及炎症反应相关的基因表达显著变化,且 THz 暴露后皮肤炎症因子 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 表达明显升高。因此,我们课题组的研究发现了 THz 辐射暴露能够导致暴露部位皮肤出现明显的热效应损伤及引起炎症反应等损伤效应。这一发现提示在开发 THz 技术的过程中,应该关注 THz 辐射暴露的热效应量效关系,并研究获得 THz 辐射热效应的致伤阈值。

2 THz 辐射非热效应

2.1 THz 辐射非热效应在体研究

在控制温升的前提下,THz 辐射生物效应的非热效应在体研究主要集中在大鼠、小鼠模型,也有在人体和模式生物果蝇模型上开展的研究,其主要观察的效应集中在皮肤组织病理变化、创面愈合及血液样本指标的变化(图 1)[15-21]。

在 OSTROVSKIY 等[15]的研究中,浅度和深度烧伤的患者接受 0.15 THz 辐照(0.03 mW/cm^2,每次辐照 15 min,每天进行 7~10 次辐照)。研究表明 THz 辐照治疗可通过加速上皮化进程促进局部烧伤创面的修复。对于深度烧伤患者,THz 治疗可促进微生物传播达 100~1 000 倍。在大鼠模型上的 THz 生物效应研究发现 THz 暴露可调节大鼠血液凝集功能,动物血液抗氧化水平、血液电解质组成、凝血和纤溶检测指标有显著改变,THz 暴露还引起动物抑郁程度上升[16-17]。在小鼠暴露模型上观察到 3.6 THz 暴露使小鼠焦虑水平显著提升[18]。将小鼠耳朵皮肤暴露于 2.7 T 脉冲 THz,暴露后 6 h 观察到辐照局部皮肤区域中性粒细胞浸润显著,提示 THz 辐照引起了受照皮肤的急性炎症反应[19]。KIM 等[20]将小鼠暴露于 fs-THz 脉冲(2.5 THz,脉宽 310 fs,0.26 nJ/pulse,0.32 μW/cm^2,1 h),辐照后 24 h 检测到有 149 个差异表达基因变化强度超过 1.5 倍,最显著的变化是与修复相关的功能,提示 THz 辐射引起与伤口反应相关的基因表达变化。变化最显著的两组基因,一组与伤口修复相关(Bmp2、Cd44、Krt6a、Lep、Serpine1、Sprrb1 和 Thbs1),一组与组织生长相关(Ccl19、Hmgb1、Myf6、Nfatc1、Nr4a1、Nr4a3 和 Vdr),与伤口反应相关的大部分基因在 THz 辐照后 1 h 表达上调。THz 辐射的伤口皮肤组织中 TGF-β 信号通路活化,且 THz 辐射显著延长了伤口愈合的时间,并观察到暴露组的皮肤伤口上皮化速度减慢、疤痕形成面积更大,提示 THz 辐射可引起创伤样刺激的细胞反应,并可能影响创面的愈合。果蝇幼虫和成年果蝇分别暴露于 FIR 激光产生的两种频率的 THz 辐射,均引起果蝇基因表达的改变。而将预暴露于 γ 射线的成年果蝇暴露于 3.69 THz,30 mW/cm^2,暴露时长 60 min,THz 暴露使果蝇体突变数目显著增加[21]。

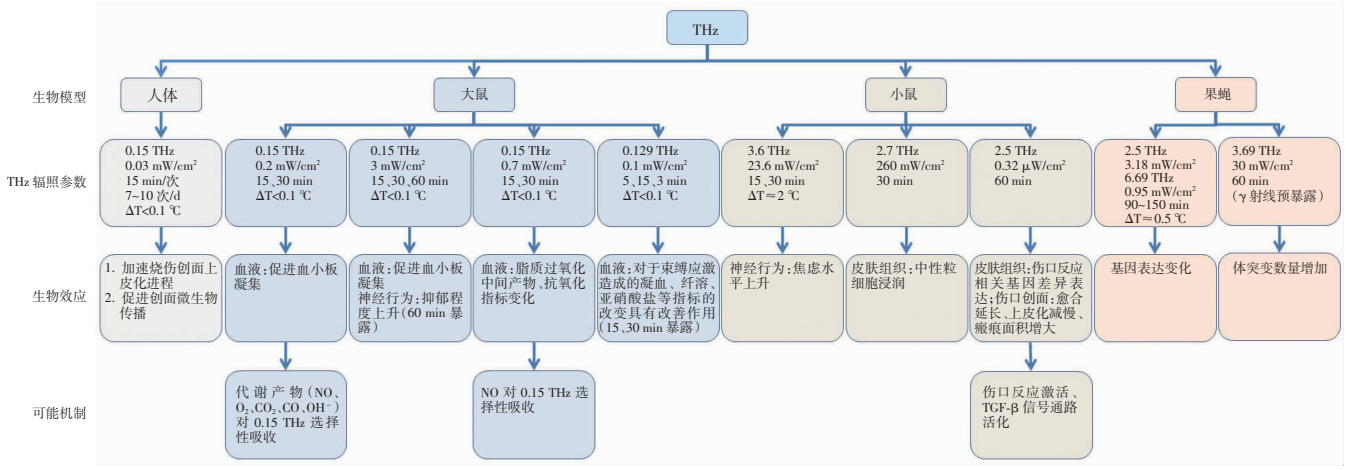


图 1 THz 辐射非热效应在体研究

本室卢永辉等[22]在小鼠模型上探讨了 THz 辐射对视网膜组织基因表达的影响,发现 THz 辐照后视网膜组织数组基因表达有显著变化,主要为细胞外成分,其分子功能主要为影响蛋白结合等,生物功能主要为细胞应激反应与细胞增殖等。差异基因主要影响 PPAR 信号通路、癌症相关信号通路、钙离子信号通路及 PI3K-Akt 信号通路等。进一步验证发现,在 THz 暴露后 5 min 及 24 h,均可上调 Krt12、Cfd、Wnt3a 及 Adipoq 表达,下调 Foxe3、Serpine3、Lix1、Rpe65、Rgr 及 Arsi 基因表达,且暴露后 5 min 上调或下调幅度明显强于 24 h。THz 辐射能够导致视网膜大量基因表达异常,提示 THz 暴露可能造成视网膜损伤。

2.2 THz 辐射非热生物效应离体研究

为了明确 THz 生物效应的机制和 THz 可能的作用位点,近年来报道了大量的在离体组织、细胞、生物样本上进行的 THz 效应研究。THz 生物效应的离体研究主要集中在细胞活力与增殖、脂质膜结构与功能、基因组与遗传物质、细胞功能这 4 个方面。

2.2.1 THz 辐射对细胞活力与增殖的影响 不同的细胞类型对 THz 辐照的反应不同,THz 辐射对细胞活力的影响研究表明,THz 辐射可抑制 *E. coli* 细胞、HeLa 细胞、Hep-2 细胞、RH 细胞生长,诱导细胞死亡。而人红细胞和淋巴细胞暴露于 THz,表现出细胞增殖上升,但照后出现 38%的细胞死亡[23]。在酵母细胞中也观察到 THz 辐射显著促进了细胞生长。THz 辐射引起的细胞死亡的机制研究表明,THz 诱导的细胞死亡通过凋亡和坏死两种途径。BOROVKAVA 等[24]将大鼠胶质细胞 C6 暴露于 THz,辐照 1 min 引起细胞凋亡上升 1.5 倍,THz 辐照 3 min,凋亡细胞上升 2 倍,该效应与辐照时间呈正相关。

在不同种类的细胞和不同的辐照模型中,也有研究报道 THz 辐射对细胞活力和细胞增殖等方面未造成影响,如人皮肤角质细胞、角膜细胞、ND7/23 细胞、仓鼠成纤维细胞暴露于 THz,没有观察到 THz 暴露影响细胞活力、增殖、膜通透性、热休克蛋白和 GSH 表达的效应。我们采用 Neuro-2a 细胞,也没有观察到 THz 辐射影响细胞增殖和凋亡,与细胞凋亡相关的 Bax、Bcl2 基因表达无明显改变。

2.2.2 THz 辐射对脂质膜结构和功能的影响 既往研究表明 THz 辐射可增加脂质膜通透性。THz 辐射引起 HeLa 细胞、Hep-2 细胞和 RH 细胞细胞膜破坏,THz 暴露使人红细胞、成纤维细胞膜通透性上升。RAMUNDO-ORLANDO 等[25]采用 THz 辐照两种含酶催化脂质体:二烯丙基膦酰胆碱(DPCC)和棕榈酰油酸磷脂酰胆碱(POPC),研究表明两种脂质体模型在暴露于脉冲 THz 辐射后,均表现出膜通透性增高 2 倍,研究者认为该效应是由于共振机制引起的。

在探索 THz 皮秒电脉冲用于电穿孔技术的研究中,THz 电脉冲(≤500 ps)暴露可诱导大鼠海马神经元产生动作电位,引起大鼠神经膜细胞瘤-胶质瘤杂合细胞 NG108 钙瞬变,并在 1 ns 内引起膜通透性改变[26]。

2.2.3 THz 辐射对基因组与遗传物质的影响 在基因组和遗传物质方面,既往的报道主要研究了 THz 辐射对 DNA 链完整性、染色体、基因表达、细胞分裂、微核形成等的影响。THz 脉冲辐射引起人胎儿成纤维细胞在暴露后 1 h S 期细胞比例显著下降,细胞微核数量显著上升,且细胞线粒体基质疏松、线粒体嵴肿胀、粗面内质网扩大、游离多聚核糖体增多,而暴露后 24 h 均恢复正常,因此这种效应可能是一过性的[27]。机制研究表明,强 THz 暴露引起多条与细胞应激反应相关的通路活化,且有部分基因(如细胞因子、白介素、凋亡相关基因)在 THz 暴露组发生显著上调,提示这些上调基因可能作为 THz 暴露生物标志物的候选。小鼠间充质干细胞暴露于 THz 6 h 后,在胞质中出现了“脂滴样内含体”,脂联素、GLUT4、FABP4、PPARg 等基因在 THz 辐照后上调超过 14 倍,且具有时间依赖性,在辐照 9 h 变化最大[28]。

THz 暴露可抑制细胞 DNA 合成,辐照后在细胞分裂后期和分裂末期出现纺锤体障碍表现,主要是单个染色体不分离或分离滞后[29]。人血液淋巴细胞暴露于连续波 THz,染色体 11 和 17 对 THz 辐照最为敏感,THz 辐照引起非整倍体率上升,染色体 11、17 和 1 中着丝粒复制不同步显著上升,提示 THz 辐射可诱导基因组不稳定性。成人成纤维细胞 HDF 暴露于 THz,着丝粒阳性微核率和染色体不分离事件在 THz 辐照后有所上升,提示 THz 可能通过引起非整倍体形成影响基因组完整性[30]。在仿真人皮肤组织,观察到 THz 辐射引起 H2AX 磷酸化显著上升,提示 THz 脉冲辐射可能引起暴露的皮肤组织 DNA 损伤,且 THz 辐照使多个与细胞周期调节及肿瘤抑制的蛋白表达上调(p53、p21、p16、p27、KU70),提示 DNA 损伤修复机制被迅速地激活了[31]。人胚胎干细胞暴露于 THz(2.3 THz,0.14 W/cm^2,1 h),没有观察到 THz 暴露诱导 γH2AX 焦点形成或结构染色体异常,转录组学研究显示 THz

辐照后约1%的基因有轻微的变化[32]。

甲基化的胞苷具有THz特征吸收能量,DNA甲基化在THz频段具有特征分子共振指纹,CHEON等[33]将THz辐射应用于DNA甲基化的探测和调节研究,将来源于血液系统肿瘤的DNA样本暴露于THz,发现强THz辐射可引起去甲基化效应,效应程度与肿瘤细胞的类型相关,提示THz辐射可用于DNA甲基化的检测和全DNA甲基化的调控,这可能为THz辐射作为表观遗传调控的工具应用于肿瘤的探测和治疗提供依据。

而在人血液样本和HaCaT、HDF、Neuro-2a细胞中,没有观察到THz辐射诱导微核形成及DNA链断裂。

2.2.4 THz辐射对细胞功能的影响 神经系统、造血系统是电磁辐射的敏感系统,因此,THz对神经、造血细胞功能的影响也受到关注。TAN等[34]研究报道了THz暴露引起不同神经元中神经递质含量显著变化,且在不同类型的神经元中变化不同,在海马、小脑和脑干神经元中,THz辐照引起谷氨酸(Glu)含量显著下降,海马神经元中甘氨酸(Gly)和丙氨酸(Ala)含量显著上升,而在皮层神经元中,THz辐照引起Glu显著上升、Ala显著下降。在海马神经元中SYN表达下调,在皮层神经元中PSD95表达下调,海马、皮层神经元及MN9D细胞对THz辐射相对较敏感,且效应与暴露时长呈正相关。THz辐射对神经细胞生长、黏附、膜形态、胞内结构和神经元静息膜电位均有显著影响。较低功率密度THz辐射能够适度刺激大鼠脾细胞溶血素生成,而高功率密度THz辐射则引起溶血素生成下降,THz辐射还可影响脾细胞的迁移功能。在THz辐照*E. coli*/pKatG-gfp生物感应细胞的研究中,THz辐射可引起细胞产生GFP[35]。本室马秦龙等[36]评价了THz辐射对Neuro-2a细胞突出生长的变化情况,发现THz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。

这些研究表明,神经细胞是THz辐照的敏感细胞类型之一,虽然THz辐射不影响神经细胞的活力和增殖,不影响细胞凋亡,但对神经细胞的关键功能,如神经递质、突触生长具有明显的效应。因此,深入研究THz辐射对敏感细胞和敏感组织的功能影响的量效特征及可能机制,是阐明THz效应特征和安全性,推动THz在医疗、生物探测、生物成像应用的基础。

3 THz辐射生物效应研究的启示和展望

THz辐射因其独特的瞬态性、宽带性、相干性、低能量性、穿透性和吸收性等特性,未来将更加广泛地应用在光谱学、成像技术、医疗、安检、通讯等方面[37]。虽然随着THz应用和研究的逐渐扩展,THz生物效应的研究也日益深入,但由于THz属于非电离辐射的范畴,理论上不会引起物质电离,因此THz的可能危害效应和安全性研究未受到足够的重视。为了THz技术更有效、更安全地应用于不同的领域,有必要加强生物学、医学、光学、计算、电子、物理学等多学科领域的交叉合作,在不断开发应用THz技术的同时,对于THz辐射生物效应研究也提出了以下启示和展望。

3.1 THz生物效应研究亟需加强顶层设计和多方合作

THz覆盖频段较为宽泛,研究模型、源体和研究环境控制的差别造成不同研究团队的结果很难进行比较。不同的研究团队采用的THz源不同,目前应用比较广泛的THz源的类别主要有直接产生激光源、固态电子装置(频率上转换)和加速电子源这3大类,每一类源体产生THz波的原理和波束路径构成不尽相同,因此其造成的生物效应也各不相同;不同研究中的THz辐照参数不同,包括THz源中心频率、发射功率、功率密度、连续波或脉冲波、脉冲参数(重复频率、脉冲宽度、脉冲间隔、脉冲功率等)、辐照时间、光斑大小等,这就造成了很难将不同的研究进行对比分析,且很难重复;应用于THz生物效应研究的不同生物模型,由于不同的生物模型组织结构差异较大,存在生物种属之间的差异问题;THz辐射生物效应研究的环境控制对生物效应结果的影响不容忽视,由于THz辐射引起的热效应是其生物效应的主要因素,进行THz生物效应实验时的环境温度和温度控制也影响着THz生物效应实验结果,目前的细胞实验既有在室温下进行的,也有在温度控制的培养箱环境下进行的,由于室温远低于细胞生长的适宜温度,是否会抵消或影响部分由于温度变化引起的生物效应,也是在THz生物效应研究中应该考虑的问题。

未来应规范THz辐射生物效应研究模型建立程序,增加不同团队THz辐射效应研究结果的可比性,开展多中心、源体共享联合THz生物效应研究,以同类源体开展生物效应研究,获得可比对的剂量-效应反应关系。加强THz效应实验环境控制,进行热效应研究时,采用计算模拟和实测相结合的方式获得温升数据,并开展普通加热方式对照,明确热效应特征和效应机制;进行非热效应研究时,控制实验环境温度和局部暴露温度,最大可能地消除暴露环境对实验结果的影响。

3.2 THz 生物安全性研究是 THz 辐射未来应用的前提,量效关系是核心问题

THz 辐射安全性评价是未来 THz 技术广泛应用的前提,而系统的 THz 生物效应研究是开展 THz 安全性评价的基础。目前 THz 辐射生物效应研究主要集中在急性暴露效应,剂量效应特征研究积累不够,阈值研究证据尚不充分,而对于 THz 长期慢性暴露效应缺乏评估,THz 辐射是否具有远后遗传效应也尚不清楚,无法就现有研究结果绘制清晰的剂量-效应曲线,而制定安全标准和应用安全性评估还需要系统开展剂量效应特征研究和长期慢性效应研究;THz 辐射安全性评价仍然缺少敏感器官和组织的效应研究数据。目前的研究较为分散,且在细胞层次的研究较多,而在组织和器官层次的研究较少。因此,在细胞模型上发现的效应和机制需要进一步在动物、组织和器官层面进行验证,才可能为评估 THz 辐射的人体应用安全性和明确 THz 辐射应用的安全阈值提供证据。

未来应进一步开展系统的 THz 生物效应的量效关系研究,划分 THz 亚频段开展量效关系研究,按照亚频段分别获得 THz 辐射产生损伤效应阈值,为制定和规范 THz 暴露安全标准提供科学依据;对 THz 辐照整体动物的重点功能器官、组织进行分系统、分功能、分指标的安全性评价,为 THz 技术安全应用于人体奠定基础;在不同种属动物开展同种效应和机制研究,明确 THz 在不同种属动物的共性效应特征和种属差异性效应特征。同时,开展 THz 长期慢性暴露生物效应评估,明确 THz 长期慢性暴露的效应特征和量效关系。随着 THz 技术在不同领域的应用越来越广泛,人类接触 THz 辐射的机会和时间也越来越多。因此,要明确 THz 长期慢性暴露的生物效应,特别是 THz 慢性长期暴露对人基因组、遗传物质的影响,并研究 THz 慢性长期暴露是否具有远后遗传效应。这是长期安全有效地应用 THz 技术的前提和基础。

3.3 THz 辐射关键分子事件研究是 THz 辐射生物效应和防护研究的基础

THz 辐射生物效应研究是开发 THz 在生物医疗领域应用潜能的奠基石,解析 THz 辐射关键分子事件是获得 THz 辐射生物效应机理和研究 THz 辐射防护的前提。目前关于 THz 辐射的机制研究建立在基因组分析和零散信号通路研究的基础上,虽然有 THz 对部分细胞生长和致死亡类型的初步探讨,但仍然缺乏系统研究和多种类型细胞研究的证据。在 THz 生物效应中,发生了哪些关键分子事件,如哪些细胞死亡的类型(如凋亡、坏死、焦亡等)在 THz 致细胞死亡过程中起关键作用,THz 辐射是否引起细胞氧化应激反应,炎症反应在 THz 生物效应中的作用,THz 辐射是否影响细胞自噬,THz 辐射对神经递质生成、传递的影响机制,THz 与遗传物质相互作用机制等,都有待进一步研究。

因此,未来应进一步围绕膜通透性机制、细胞死亡机制、炎性反应机制、氧化应激机制、THz-遗传物质相互作用机制、表观遗传机制等关键分子事件深入开展 THz 生物效应的机制研究,为进一步探讨 THz 生物医学应用和 THz 技术安全性奠定基础。

3.4 THz 辐射对生物大分子的影响研究是解析 THz 生物效应和 THz 技术在生物医疗领域应用的关键

生物组织的介电属性和生物大分子在 THz 频段响应特征复杂,是影响 THz 辐射生物效应研究的难点和瓶颈问题。THz 辐射生物效应的观察与生物组织、细胞的状态有关,在体和离体组织、活体和固定组织的生物特性、介电特性、生物大分子的组成和含水量有很大不同,而活体生物组织介电属性的研究也受到活体组织培养、培养介质属性和活体组织状态的影响,由不同方式获得的生物组织介电特性和含水量的不同,直接导致对 THz 生物效应的观察在不同状态的生物组织和细胞上有不同的结果。

生物体由具有不同功能的生物大分子组成,不同的生物大分子在 THz 频段有着不同的共振响应和指纹特征,这就为应用 THz 技术实现分子层面的活体检测和成像,以及 THz 辐射应用在分子层面的疾病治疗提供了可能。未来应进一步系统开展生物组织和生物大分子 THz 吸收特征研究,从生物组织介电特征、含水量、透射率、折射率、生物大分子组成等方面开展 THz 能量吸收、传递和分布研究,系统阐明不同生物组织 THz 能量吸收和分布机制,系统解析 THz 辐射对重要的生物大分子的影响及响应指纹谱,这是深入揭示 THz 生物效应机制和开发未来 THz 生物医疗应用的基础。

随着人类对 THz 技术研究的不断深入和应用的日益广泛,为将 THz 技术尽早且安全地用于通讯、医疗、生物成像、安检等领域,THz 辐射生物效应研究也刻不容缓,从生物能量转换、量效关系研究、安全性评价、关键分子事件解析和生物大分子 THz 响应规律等方面,进一步加强 THz 辐射生物效应研究,并在此基础上制定 THz 辐射人员安全暴露标准,是扩展 THz 技术应用领域的前提,也是 THz 技术和产品开发和应用的安全保证。

参考文献:

[1] ZHAO L, HAO Y H, PENG R Y. Advances in the biological effects of terahertz wave radiation[J]. Mil Med Res, 2014, 1: 26. DOI:10.1186/s40779-014-0026-x.

[2] CHENG Y Y, WANG Y X, NIU Y Y, *et al*. Concealed object enhancement using multi-polarization information for passive millimeter and terahertz wave security screening[J]. Opt Express, 2020, 28(5): 6350-6366. DOI:10.1364/OE.384029.

[3] CREEDEN D, MCCARTHY J C, KETTERIDGE P A, *et al*. Compact, high average power, fiber-pumped terahertz source for active real-time imaging of concealed objects[J]. Opt Express, 2007, 15(10): 6478-6483. DOI:10.1364/oe.15.006478.

[4] RONG L, LATYCHEVSKAIA T, CHEN C, *et al*. Terahertz in-line digital holography of human hepatocellular carcinoma tissue[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8445. DOI:10.1038/srep08445.

[5] CHEON H, PAIK J H, CHOI M, *et al*. Detection and manipulation of methylation in blood cancer DNA using terahertz radiation[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6413. DOI:10.1038/s41598-019-42855-x.

[6] DORADLA P, JOSEPH C, GILES R H. Terahertz endoscopic imaging for colorectal cancer detection: current status and future perspectives[J]. World J Gastrointest Endosc, 2017, 9(8): 346-358. DOI:10.4253/wjge.v9.i8.346.

[7] EL-SHENAWEE M, VOHRA N, BOWMAN T, *et al*. Cancer detection in excised breast tumors using terahertz imaging and spectroscopy[J]. Biomed Spectrosc Imaging, 2019, 8: 1-9. DOI:10.3233/bsi-190187.

[8] BAJWA N, SUNG S, ENNIS D B, *et al*. Terahertz imaging of cutaneous edema: correlation with magnetic resonance imaging in burn wounds[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2017, 64(11): 2682-2694. DOI:10.1109/TBME.2017.2658439.

[9] WILMINK G J, GRUNDT J E. Invited review article: current state of research on biological effects of terahertz radiation[J]. J Infrared Millim Terahertz Waves, 2011, 32(10): 1074-1122. DOI:10.1007/s10762-011-9794-5.

[10] MORITZ A R. Studies of thermal injury: III. The pathology and pathogenesis of cutaneous burns. An experimental study[J]. Am J Pathol, 1947, 23(6): 915-941.

[11] WILMINK G J, RIVEST B D, IBEY B L, *et al*. Quantitative investigation of the bioeffects associated with terahertz radiation[C]. SPIE, 2010, 7562: 75620L-75620L-10. DOI:10.1117/12.844916.

[12] DALZELL D, MCQUADE J, VINCELETTE R, *et al*. Damage threscholds for terahertz radiation[C]. SPIE, 2010, 7562: 75620M-75620M-8. DOI:10.1117/12.849243.

[13] 陈纯海,马秦龙,陶嘉雯,等. 太赫兹辐射暴露致小鼠皮肤损伤效应研究[J]. 第三军医大学学报,2020,42(23):2282-2289. DOI:10.16016/j.1000-5404.202008138.
CHEN C H, MA Q L, TAO J W, *et al*. Effects of terahertz exposure-induced skin injury[J]. J Third Mil Med Univ, 2020,42(23):2282-2289. DOI:10.16016/j.1000-5404.202008138.

[14] 高鹏,卢永辉,马秦龙,等. NLRP3 炎症小体激活在太赫兹暴露所致皮肤炎症中的作用[J]. 第三军医大学学报,2020,42(23):2290-2301. DOI:10.16016/j.1000-5404.202008142.
GAO P, LU Y H, MA Q L, *et al*. NLRP3 inflammasome activation mediates terahertz exposure-induced skin sterile inflammation[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(23): 2290-2301. DOI:10.16016/j.1000-5404.202008142.

[15] OSTROVSKIY N, NIKITUK C, KIRICHUK V, *et al*. Application of the terahertz waves in therapy of burn wounds. 2005 Joint 30th International Conference on Infrared and Millimeter Waves and 13th International Conference on Terahertz Electronics, 19-23 Sept. 2005[C]. Piscataway: IEEE, 2005:301-302. DOI:10.1109/icimw.2005.1572528.

[16] KIRICHUK V F, ANTIPOVA O N, KRYLOVA Y A. Effect of continuous irradiation with terahertz electromagnetic waves of the NO frequency range on behavioral reactions of male albino rats under stress conditions[J]. Bull Exp Biol Med, 2014, 157(2): 184-189. DOI:10.1007/s10517-014-2521-1.

[17] KIRICHUK V F, TSYMBAL A A. Effects of terahertz radiation at atmospheric oxygen frequency of 129 GHz on blood nitrite concentrations under conditions of different types of stress against the background of administration of nonselective inhibitor of constitutive NO-synthases[J]. Bull Exp Biol Med, 2012, 152(4): 435-438. DOI:10.1007/s10517-012-1547-5.

[18] BONDAR N P, KOVALENKO I L, AVGUSTINOVICH D F, *et al*. Behavioral effect of terahertz waves in male mice[J]. Bull Exp Biol Med, 2008, 145(4): 401-405. DOI:10.1007/s10517-008-0102-x.

[19] HWANG Y, AHN J, MUN J, *et al*. *In vivo* analysis of THz wave irradiation induced acute inflammatory response in skin by laser-scanning confocal microscopy[J]. Opt Express, 2014, 22(10): 11465-11475. DOI:10.1364/oe.22.011465.

[20] KIM K T, PARK J, JO S J, *et al*. High-power femtosecond-terahertz pulse induces a wound response in mouse skin[J]. Sci Rep, 2013, 3: 2296. DOI:10.1038/srep02296.

[21] FEDOROV V I, POGODIN A S, DUBATOLOVA T D, *et al*. Comparative study of effect of infrared, submillimeter, and millimeter electromagnetic radiation on wing somatic mutations in Drosophila melanogaster induced by gamma-irradiation[J]. Biofizika, 2001, 46(2): 298-302.

[22] 卢永辉,陈纯海,高鹏,等.太赫兹辐射暴露引起小鼠视网膜基因表达改变[J].第三军医大学学报,2020,42(23):2274-2281. DOI:10.16016/j.1000-5404.202008140.
LU Y H, CHEN C H, GAO P, *et al*. Terahertz radiation exposure results in alterations of gene expression phenotype in mice retina[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(23): 2274-2281. DOI:10.16016/j.1000-5404.202008140.

[23] KHAMOYAN A G, EKATERINA Y S, CHERNYKH E R. Investigation of possibility of submillimeter laser using as instrument for diagnostics in medicine[C]. SPIE, 2007, 6734(4):1-7. DOI: 10.1117/12.753111.

[24] BOROVKOVA M, SEREBRIAKOVA M, FEDOROV V, *et al*. Investigation of terahertz radiation influence on rat glial cells [J]. Biomed Opt Express, 2017, 8(1): 273-280. DOI: 10.1364/boe.8.000273.

[25] RAMUNDO-ORLANDO A, GALLERANO G P. Terahertz radiation effects and biological applications[J]. J Infrared Millim Terahertz Waves, 2009, 30(12): 1308-1318. DOI:10.1007/s10762-009-9561-z.

[26] VERNIER P T, LEVINE Z A, HO M C, *et al*. Picosecond and terahertz perturbation of interfacial water and electropermeabilization of biological membranes [J]. J Membr Biol, 2015, 248(5): 837-847. DOI: 10.1007/s00232-015-9788-7.

[27] DE AMICIS A, SANCTIS S D, CRISTOFARO S D, *et al*. Biological effects of *in vitro* THz radiation exposure in human foetal fibroblasts[J]. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2015, 793: 150-160. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.06.003.

[28] ALEXANDROV B S, PHIPPS M L, ALEXANDROV L B, *et al*. Specificity and heterogeneity of terahertz radiation effect on gene expression in mouse mesenchymal stem cells [J]. Sci Rep, 2013, 3: 1184. DOI:10.1038/srep01184.

[29] HINTZSCHE H, JASTROW C, KLEINE-OSTMANN T, *et al*. Terahertz radiation induces spindle disturbances in human-hamster hybrid cells[J]. Radiat Res, 2011, 175(5): 569-574. DOI:10.1667/rr2406.1.

[30] FRANCHINI V, DE SANCTIS S, MARINACCIO J, *et al*. Study of the effects of 0.15 terahertz radiation on genome integrity of adult fibroblasts[J]. Environ Mol Mutagen, 2018, 59(6): 476-487. DOI:10.1002/em.22192.

[31] TITOVA L V, AYESHESHIM A K, GOLUBOV A, *et al*. Intense THz pulses cause H2AX phosphorylation and activate DNA damage response in human skin tissue[J]. Biomed Opt Express, 2013, 4(4): 559-568. DOI:10.1364/boe.4.000559.

[32] BOGOMAZOVA A N, VASSINA E M, GORYACHKOVSKAYA T N, *et al*. No DNA damage response and negligible genome-wide transcriptional changes in human embryonic stem cells exposed to terahertz radiation[J]. Sci Rep, 2015, 5: 7749. DOI:10.1038/srep07749.

[33] CHEON H, YANG H J, LEE S H, *et al*. Terahertz molecular resonance of cancer DNA[J]. Sci Rep, 2016, 6: 37103. DOI:10.1038/srep37103.

[34] TAN S Z, TAN P C, LUO L Q, *et al*. Exposure effects of terahertz waves on primary neurons and neuron-like cells under nonthermal conditions[J]. Biomed Environ Sci, 2019, 32(10): 739-754. DOI:10.3967/bes2019.094.

[35] DEMIDOVA E V, GORYACHKOVSKAYA T N, MALUP T K, *et al*. Studying the non-thermal effects of terahertz radiation on *E. coli*/pKatG-GFP biosensor cells[J]. Bioelectromagnetics, 2013, 34(1): 15-21. DOI:10.1002/bem.21736.

[36] 马秦龙,陈纯海,林敏,等.0.22太赫兹电磁辐射暴露致Neuro-2a细胞损伤的非热效应研究[J].第三军医大学学报,2020,42(23):2267-2273,2289. DOI:10.16016/j.1000-5404.202008145.
MA Q L, CHEN C H, LIN M, *et al*. Effects of 0.22 terahertz electromagnetic radiation exposure-induced injury in neuro-2a cells[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(23): 2267-2273, 2289. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202008145.

[37] 伊如汉,彭瑞云,王波,等.太赫兹波辐射生物效应研究现状与展望[J].中华放射医学与防护杂志,2018,38(3):230-235. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.03.014.
YI R H, PENG R Y, WANG B, *et al*. Research progress on biological effects of terahertz wave radiation[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2018, 38(3): 230-235. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.03.014.

(收稿:2020-08-18;修回:2020-09-21)

(编辑 王 红)