DOI:10.16016/j.1000-5404.202008138

太赫兹辐射暴露致小鼠皮肤损伤效应研究

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
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**] **目的** 探讨太赫兹(terahertz,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。**方法** 采用 C57BL/6J 小鼠为实验动物模型,通过频率为 0.22 THz,平均功率密度为 0、25、50 mW/cm^2 的 THz 辐照动物,辐照时间为 5 min,观察辐照引起的暴露部位皮肤升温曲线特点和皮肤组织病理损伤特征,同时通过对辐照部位皮肤组织进行转录组测序及生物信息学分析,揭示损伤的整体效应及潜在分子机制,并进一步通过 ELISA 验证 RNA-seq 揭示的相关效应。**结果** 25 mW/cm^2 THz 辐照不引起明显的升温效应,但 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。通过对损伤皮肤组织进行转录组测序,共筛选出上调基因 49 个,下调基因 27 个。对这些基因进行 GO 及 KEGG 分析结果显示,其主要功能为调控机体组织免疫及炎症反应等。ELISA 检测结果显示,THz 暴露后皮肤炎症因子 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 表达明显升高($P<0.05$,$P<0.01$)。**结论** THz 辐射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,并导致一系列基因表达异常。

[**关键词**] 太赫兹;皮肤;热效应;创伤与损伤;RNA-seq;炎症反应
[**中图法分类号**] R-334; R146; R758.13 [**文献标志码**] A

Effects of terahertz exposure on skin injury in mouse model

CHEN Chunhai, MA Qinlong, TAO Jiawen, LU Yonghui, LIN Min, GAO Peng, DENG Ping, HE Mindi, PI Huifeng, ZHANG Lei, ZHANG Yanwen, YU Zhengping 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**] **Objective** To explore the characteristics of biological effects of terahertz (THz) exposure on the skin injury, and investigate the underlying mechanisms. **Methods** The hair-removed skin of C57BL/6J mice were exposed to 0.22 THz irradiation, at an average power density of 0, 25 and 50 mW/cm^2, respectively, for 5 min. The temperature curve and pathological changes in the exposed area were observed and analyzed. The gene expression in the skin area was detected using RNA-seq analysis and bioinformatics analysis for global changes of the impairment and underlying molecular mechanisms. Finally, ELISA was used to verify inflammatory responses in the skin revealed by RNA-seq. **Results** Though 25 mW/cm^2 THz irradiation did not induce obvious temperature change, 50 mW/cm^2 THz irradiation exposure significantly raised the temperature higher than 2 ℃, and caused epithelial detachment and bleeding in the exposed area. RNA-seq analysis found 49 genes up-regulated and 27 genes down-regulated in the injured skin area. The following Gene Ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis revealed that these genes were majorly involved in immune responses and inflammatory responses. The results of ELISA indicated that the expression levels of IL-1β, IL-6, and TNF-α were increased remarkably after

[**基金项目**] 国家重点研发计划(2017YFC0108601);国家自然科学基金面上项目(31870842)
[**通信作者**] 余争平,E-mail:yuzping_tmmu@126.com

exposure. **Conclusion** THz irradiation exposure causes significant thermal effects and other injuries, including inflammatory responses, and induces abnormal expression of a series of genes in the exposed skin area.

[**Key words**] terahertz; skin; thermal effect; wounds and injuries; RNA-seq analysis; inflammatory response

Supported by the National Key R&D Program of China (2017YFC0108601) and the General Program of National Natural Science Foundation of China (31870842). Corresponding author: YU Zhengping, E-mail: yuzping_tmmu@126.com

太赫兹(terahertz,THz)辐射是指频率在0.1~10 THz的电磁波,处于宏观电子学向微观光子学过渡的波段,一度被称为电磁波谱中的"THz空隙"。由于其独特的特性,THz技术在通讯、雷达、考古、安检及生物医学等领域均有广泛的应用前景[1-2]。近5年,随着THz波的产生、传输和检测技术的逐渐成熟,THz技术的应用得到了极大的拓展,其应用方向也发生了广泛而深刻的变化,THz在各个领域的应用逐步从实验室走入现实场景,彰显出巨大价值。

生物大分子如氨基酸、肽、蛋白质及DNA等吸收、共振与谐振频段均处于THz频段[3-4],这一方面促进了THz技术在生物医学领域的广泛应用,另一方面也提示THz辐射有可能对机体产生不同于其他频段电磁波的独特生物效应。因此,为了更加快速、安全及全面地应用好THz技术,系统研究THz辐射生物效应特点及机制,从而在此基础上揭示THz辐射暴露致机体损伤的阈值,制定安全应用的暴露标准十分重要。

由于THz技术的突破性进展主要发生在近5~10年,且THz生物效应的研究涉及多学科的交叉,暴露系统需要多平台整合运行,加之能够提供可供生物效应研究的THz源的单位十分有限,因此关于THz生物效应研究的文献较少,许多涉及THz应用的生物安全性关键问题尚未解决[5],如关于THz暴露损伤靶器官效应特点及损伤阈值、损伤剂量效应关系等,而这些问题恰恰是THz技术广泛应用的先决条件。

本研究主要探讨THz暴露对皮肤损伤效应,采用小鼠为暴露模型,观察暴露部位升温曲线特点和皮肤组织病理损伤情况,并进一步通过转录组测序结合生物信息学分析,全面揭示THz暴露对皮肤组织的损伤效应特点及分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

6~8周龄C57BL/6J雄性小鼠60只,体质量22~24 g,由陆军军医大学实验动物中心提供,生产许可证号SCXK(渝) 20170002,使用许可证号SYXK(渝)20170002,所有动物实验的开展获得陆军军医大学实验动物伦理审查委员会批准(AMUWEC20200528)。实验动物分为对照组与辐照组,对照组不接受THz暴露,辐照组分别接受平均功率密度为25 mW/cm^{2}与50 mW/cm^{2}的辐照,每个剂量20只动物,辐照时间为5 min,分别于辐照完即刻或24 h取样本进行相关指标检测。

1.2 THz暴露系统

采用FIRL100气体THz源(中国工程物理研究院研制),中心频率为0.22 THz,THz光束通过两个离轴抛物面镜准直并扩束2倍,采用633 nm的氦氖激光辅助光路校正。暴露装置系统如图1A所示。小鼠麻醉、皮肤脱毛,固定接受辐照,辐照过程中采用红外热像仪实时监测小鼠皮肤温度变化情况。

1.3 皮肤组织苏木精-伊红染色

于辐照结束后取小鼠暴露部位皮肤组织,采用4%的多聚甲醛(PFA)固定,24 h后,进行石蜡包埋,切片12 μm,采用苏木精-伊红染色法(HE)进行染色,于Leica光学显微镜、20×镜头下进行观察分析及图片采集。

1.4 ELISA检测炎症因子表达

于辐照结束后即刻或24 h后,取小鼠暴露部位皮肤组织,剪碎、研磨,采用RIPA试剂(Thermo, 美国)提取总蛋白。ELSIA检测采用试剂盒(R&D,美国)进行,详细操作步骤参见说明书。

1.5 转录组测序(RNA-seq)分析

为保证RNA-seq结果稳定可靠,每个小组测4个样本。暴露剂量选用50 mW/cm^2,暴露时间5 min,于暴露结束后即刻取小鼠皮肤组织,迅速冻入液氮,待所有样本收集完成后统一进行实验。RNA提取及测序具体流程简述如下:总RNA提取(TRIzol试剂)→RNA质量检测(每组保证RIN值>8.0的样本4个)→mRNA纯化→mRNA片段化(200~300 bp)→cDNA合成→PCR富集建库→文库质检→Illumina平台上机测序。

测序完成后首先对原始下机数据(raw data)进行过滤,将过滤后得到的高质量序列(clean data)比对到该物种的参考基因组上。根据比对结果,计算每个基因的表达量。在此基础上,进一步采用Dseq软件对样

品进行表达差异分析。差异表达基因(differential expression genes, DEGs)的筛选标准采用:$P<0.05$,$|\log FC| \geqslant 1$,然后将筛选出的 DEG 进行富集分析和聚类分析等,其中 GO 注释采用 Blast2go 软件,KEGG 分析采用 KAAS 软件。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 Student-t 检测,多组比较先进行单因素方差分析,再采用 Dunnett post hoc 检测进行两两比较,检验水准 $\alpha=0.05$。

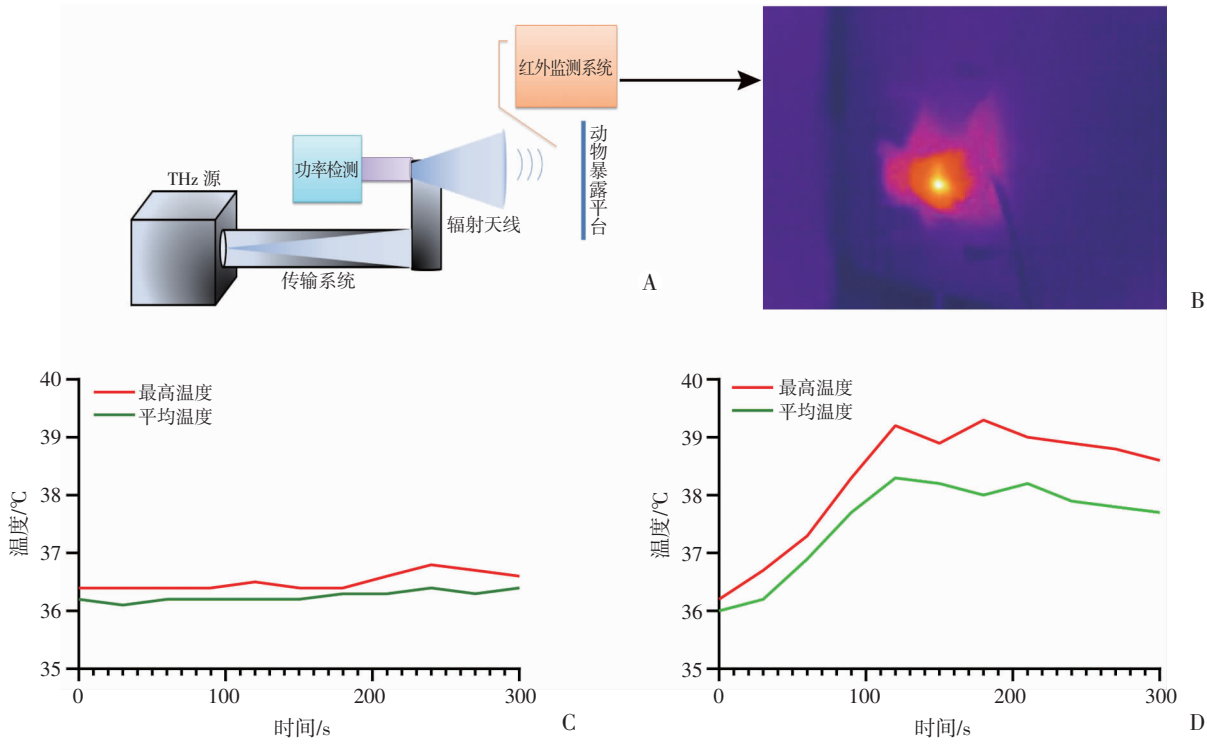
2 结果

2.1 THz 辐射暴露所致皮肤升温特点

小鼠暴露系统如图 1A 所示,在暴露过程中采用红外热像仪实时监测小鼠皮肤温度的变化情况(图 1B)。结果显示,平均功率密度 25 mW/cm^2 的 THz 辐射暴露后,暴露部位皮肤最高温度改变幅度不超过 0.5 ℃,而平均温度变化在±0.3 ℃(图 1C);当暴露平均功率密度增高至 50 mW/cm^2 时,暴露部位皮肤平均温度在 1 min 内迅速升高超过 1 ℃,在 2 min 内平均温度升高超过 2 ℃,之后一直维持在较高水平,直到暴露结束,并且最高温度的升高在 2 min 内接近 4 ℃,但继续延长暴露时间并不能使小鼠皮肤温度进一步升高(图 1D)。以上数据表明,当平均功率密度达到 50 mW/cm^2 时,THz 辐射暴露将会导致暴露部位温度明显升高,提示可能存在明显的热效应损伤。

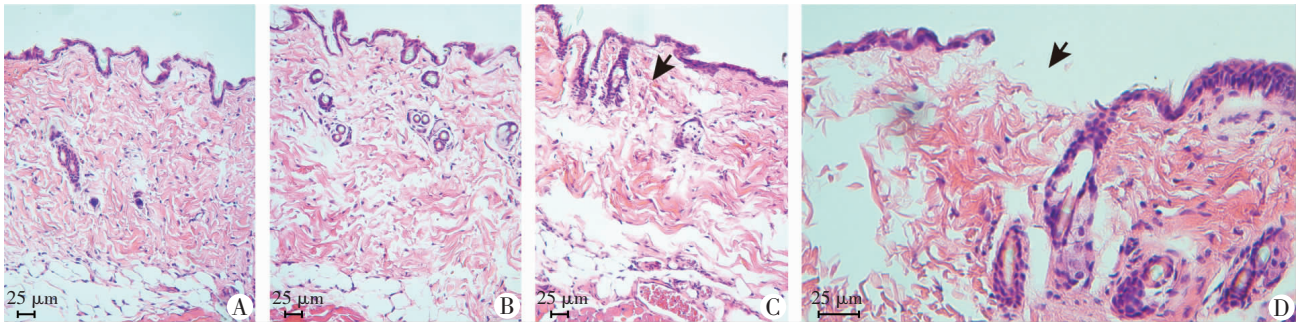
2.2 THz 辐射暴露后小鼠皮肤组织病理改变

为探讨 THz 辐射所致皮肤组织损伤特点,检测不同功率密度 THz 辐射暴露 5 min 后小鼠皮肤组织的病理改变。根据前期文献报道及预实验结果,选择平均功率密度 25 mW/cm^2 及 50 mW/cm^2 两个剂量进行研究。HE 染色结果表明,25 mW/cm^2 辐照组无明显病理改变(图 2)。当暴露平均功率密度升高至 50 mW/cm^2 时出现明显病理损伤,可见有局部地方存在表皮脱落及轻微的皮下出血等病理现象出现(图 2),但组织病理损伤的位点分布并不均一,主要集中在辐照光斑的中心位置。以上结果表明 THz 辐射暴露所致热效应能够造成暴露部位出现明显损伤。



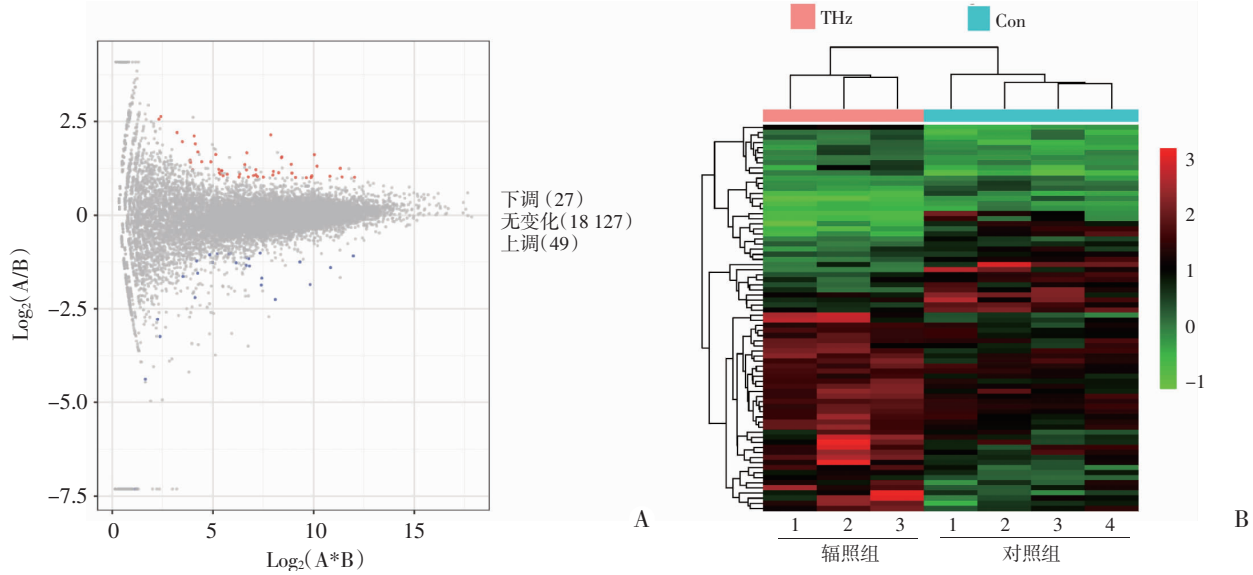
A:THz 暴露装置模式图;B:小鼠皮肤红外热像图;C、D:分别为 25、50 mW/cm^2 THz 辐射暴露后小鼠皮肤升温曲线($n=6$)

图 1 THz 辐射暴露后小鼠皮肤升温特点



A:对照组;B:25 mW/cm^2 辐照组;C、D:不同放大倍数 50 mW/cm^2 辐照组　↑:示皮下出血及表皮脱落

图 2　HE 染色观察不同平均功率密度 THz 辐射暴露后小鼠皮肤组织病理学变化



A:差异表达基因 MA 图　横纵坐标中的 A 和 B 分别表示基因在两样本中的表达量;B:所有重复样本差异基因热度图　THz:辐照组;Con:对照组

图 3　THz 辐射暴露后小鼠皮肤基因变化整体情况

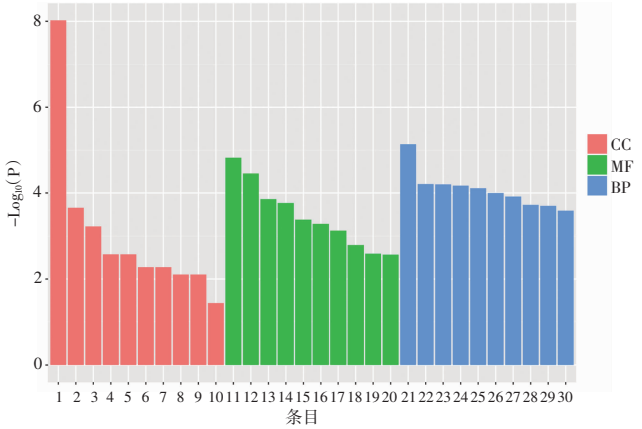
2.3　THz 辐射暴露后小鼠皮肤组织基因表达变化整体情况

THz 辐射除产生热效应外,其非热效应损伤也不可忽视。为全面揭示 THz 辐射暴露所致皮肤组织损伤的整体特征及分子机制,取暴露后小鼠皮肤组织进行 RNA-seq 分析,每组 4 个样本,其中辐照组 1 个样本经 PCA 分析与其他 3 个样本偏离较远被排除。测试结果显示每个样本的 Clean_Reads 总数均在 37 000 000 以上,Map 率均在 97%以上,说明测序质量较为可靠。差异表达基因(DEGs)分析结果显示,共鉴定出 18 203 个基因,以 $P<0.05$,$|\log FC| \geqslant 1$ 为筛选条件,其中 18 127 个基因无明显变化,上调表达基因 49 个,下调表达基因 27 个(图 3A)。热度图(heatmap)揭示每个重复样本基因表达情况的组内组间差异,各重复样本基因表达在组内差异较小,说明重复性较好,而在对照组和 THz 辐照组之间差异较大,揭示 THz 暴露所导致的基因表达变化整体情况(图 3B)。以上结果均显示,THz 辐射暴露能够导致皮肤组织一系列基因表达异常。

2.4　THz 辐射暴露所诱导皮肤组织 DEGs GO 分析

为深入分析 THz 暴露所诱导的 DEGs 主要参与调控了哪些细胞功能,将全部 DEGs 进行 GO 富集分析,其结果按照分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological process, BP)和细胞组分(cellular component, CC)进行分类,图 4 为各 GO 分类中富集最显著的前 10 个 GO 子集条目,按照 P 值及所包括的基因数进行排序。该结果显示,CC 分类中主要富集于细胞外成分(细胞外区域部分、细胞外区域、细胞外空间),说明 THz 暴露所影响的基因主要编码细胞外成

分的蛋白;MF 分类中变化最为显著的是影响各种酶的活性(肽酶抑制剂活性、肽酶调节剂活性、酶抑制剂活性);而 BP 分类中变化最为显著的为机体对外源性有害刺激的免疫反应与炎症反应相关的条目(对细菌及其他生物的防御反应、对细菌及其他生物的反应、对外部生物刺激的反应、对生物刺激的反应),见图 4。以上分析结果充分揭示了 THz 暴露所诱导的 DEGs 影响的主要是细胞外分子为主,主要影响功能为酶的活性,以及机体免疫应答及炎症反应等相关的功能。

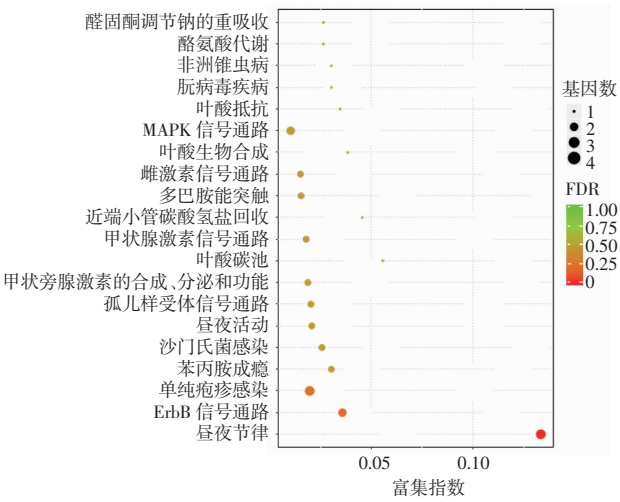


1:细胞外区域;2:细胞外空间;3:细胞外区域部分;4:糖萼;5:细胞膜成分;6:胞外封装结构;7:孤儿样受体 1/2 蛋白复合体;8:其他生物细胞膜;9:其他生物膜;10:特定颗粒;11:肽酶抑制剂活性;12:肽酶调节剂活性;13:内肽酶抑制剂活性;14:内肽酶调节剂活性;15:酶抑制剂活性;16:肝素结合;17:半胱氨酸型内肽酶抑制剂的活性;18:糖胺聚糖结合;19:神经肽 Y 受体结合;20:核糖核酸酶活性;21:对细菌的防御反应;22:对其他生物的防御反应;23:精子获能;24:对细菌的反应;25:肽酶活性的负调控;26:发育成熟;27:细胞成熟;28:对其他生物的反应;29:对外部生物刺激的反应;30:对生物刺激的反应;以上显示每个子集的前 10 个条目

图 4 THz 辐射暴露诱导皮肤组织 DEGs GO 分析

2.5 THz 辐射暴露诱导皮肤组织 DEGs KEGG 分析

以上述条件筛选出的 DEGs 为基础,进一步进行了 KEGG 信号通路分析,富集气泡图显示了分析结果中前 20 个 KEGG 条目(图 5)。通过富集指数(rich factor)、FDR 值和富集到此 通路上的基因个数来衡量富集的程度,该结果中比较突出的信号通路包括:MAPK 信号通路(MAPK signaling pathway)、雌激素信号通路(estrogen signaling pathway)、多巴胺能突触(dopaminergernic synapse)、甲状腺激素信号通路(thyroid hormone signaling pathway)以及孤儿样受体信号通路(Toll-like receptor signaling pathway),KEGG 信号通路的富集分析揭示了 THz 辐射暴露后可能影响的细胞功能及其潜在的分子机制。从上述结果来看,并不是全面集中于与热效应相关的信号通路上,结合 GO 分析结果综合分析,说明 THz 辐射所产生的效应同时也包括非热效应。

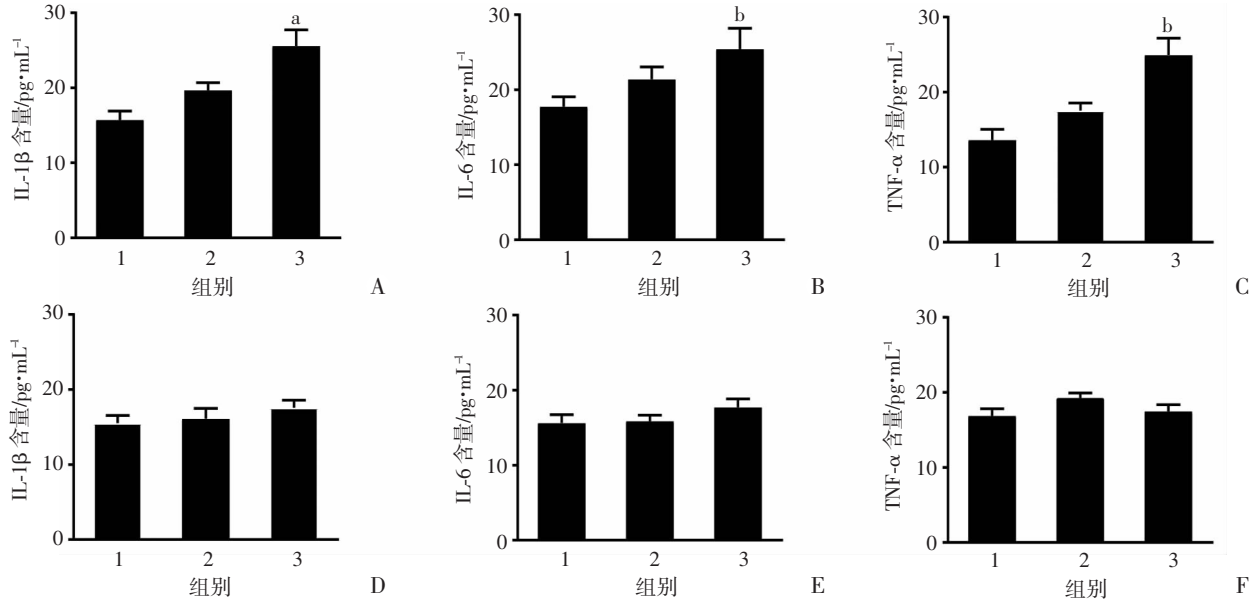


显示前 20 个条目

图 5 THz 辐射暴露诱导皮肤组织 DEGs KEGG 分析

2.6 THz 暴露后小鼠皮肤炎症因子变化

通过 RNA-seq 结合 GO 与 KEGG 分析,提示致皮肤炎症反应可能是 THz 辐射暴露所致皮肤损伤的主要特点之一。为验证这一生物效应特点,采用 ELISA 法检测 THz 暴露所引起的皮肤组织炎症因子的表达变化情况。实验动物接受不同平均功率密度 THz 辐射暴露 5 min 后,收集暴露部位皮肤组织提取总蛋白,采用 ELISA 法检测皮肤组织中 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 等炎症因子的表达水平。结果显示,平均功率密度为 25 mW/cm^2 的 THz 暴露不引起皮肤组织炎症因子表达变化,但当暴露平均功率密度达到 50 mW/cm^2 时,暴露后即刻皮肤组织 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 的表达水平均明显升高($P<0.05$,$P<0.01$,图 6A~C),表明 THz 辐射暴露能够引起暴露部位产生明显的炎症反应。为探讨暴露部位炎症反应的持续时间,进一步检测了暴露 24 h 后暴露部位皮肤炎症因子的表达变化情况。结果发现与对照组相比,辐照组各炎症因子表达均无明显差异,表明 THz 一次性暴露所致暴露部位炎症反应并不能长时间维持(图 6D~F)。



A~C:各组辐射暴露 5 min 后即刻检测小鼠皮肤炎症因子表达;D~F:各组辐射暴露 5 min,24 h 后检测小鼠皮肤炎症因子表达 1:0 mW/cm^2 辐照组;2:25 mW/cm^2 辐照组;3:50 mW/cm^2 辐照组; a:P<0.05,b: P<0.01,与 0 mW/cm^2 辐照组比较

图 6 THz 辐射暴露后小鼠皮肤炎症因子表达(n=4)

3 讨论

THz 辐射暴露生物效应研究及损伤阈值的寻找是 THz 技术安全应用的前提,但既往关于 THz 辐射生物效应报道较少。本研究采用中心频率为 0.22 THz 辐射暴露小鼠,发现 THz 辐射暴露能够产生明显的皮肤组织热效应损伤,并导致辐照部位一系列基因表达异常,GO 及 KEGG 分析结果提示其相关生物效应也存在非热效应损伤。

根据文献[6]报道,THz 辐射损伤效应主要分为热效应与非热效应。THz 辐射由于其波长位于毫米波与红外线之间。因此,不难解释其与毫米波和红外线相似,会产生明显的热效应。但是前期研究也提示,THz 所致热效应损伤与毫米波和红外线可能存在明显区别。本研究发现,THz 所致皮肤温度升高发生速度非常快,在辐照前 2~3 min 内即可达到峰值,此后暴露部位皮肤温度并不随着时间的延长而继续升高。这可能与皮肤组织自身的散热机制有关,也可能是由于 THz 辐射本身的频率及穿透性所决定,其具体机制还需要进一步在多参数条件下观察研究。在本实验中所观察到的皮肤组织病理损伤,应该与热效应随着时间的累积有明显的相关性,但太赫兹热效应的具体特点及机制,还有待进一步研究。这在文献[7]研究中也有发现。

在辐照剂量和时间的选择上,本研究参考前期研究结果[8-9],同时也进行了预实验进行摸索,最终确定为 25 mW/cm^2 及 50 mW/cm^2。本研究发现,25 mW/cm^2 暴露后,虽有明显温度升高,但是上升幅度不超过 1 ℃,但 50 mW/cm^2 暴露 1 min 后,暴露部位平均温度升高就超过 1 ℃。温度变化超过 1 ℃是既往研究界定电磁辐射产生热效应的阈值,是 THz 热效应的有力证据。关于 THz 辐射所致细胞及实验动物损伤的阈值,目前尚不十分明确。本研究显示,25 mW/cm^2 THz 暴露时,未见明显的皮肤温度升高及病理损伤,而 50 mW/cm^2 THz 暴露时,可出现明显损伤,提示 0.22 THz 暴露导致皮肤组织明显损伤的阈值可能介于 25~50 mW/cm^2,但其具体的损伤阈值还需要大量的数据支撑,包括分子水平的效应数据。此外,结果还提示 THz 暴露所致皮肤损伤与单纯的热损伤存在明显区别,表现在 5 min 暴露即可观察到明显的组织病理损伤,说明其损伤机制较单纯热损伤更为复杂,具体细节还有待进一步研究。

关于 THz 辐射暴露在实验动物上的生物效应研究非常少,主要研究集中在低剂量 THz 暴露对动物神经行为功能的影响上[10-11]。从体外培养细胞的 THz 辐射暴露生物效应研究结果来看,THz 辐射暴露可显著改变细胞活力及细胞周期等,甚至引起细胞死亡,在分子水平,会导致热休克蛋白的表达升高,DNA 损伤或其损伤标记物 rH2AX 表达升高,以及一些损伤敏感基因表达异常等[8,12-13]。但由于体外实验尚无统一的

实验模型,各实验室在开展实验时用于细胞暴露的实验体系千差万别,特别是培养体系中温度的控制和培养基的多少,对 THz 暴露的生物效应影响很大,因为水对 THz 会产生明显的吸收作用,导致研究结果的差异很大,尤其是 DNA 损伤的研究结果[14-15]。因此,体外实验中关于剂量效应关系的研究结论往往很难直接推导到动物水平的研究,而本研究体内实验结果尤其是基因表达变化的结果,可为体内体外数据的结合分析提供新的参考。

除组织形态学的改变外,分子水平的变化也是非常值得关注的,分子水平的改变随着暴露时间的累积,往往会发展成组织形态甚至动物形为等方面的改变。由于目前大型的 THz 源非常有限,使用和维护成本均非常昂贵,因此尚无法满足大量的动物实验慢性暴露需求,因此,关注分子水平的变化能够为可能的长时程暴露生物效应研究提供方向。本研究通过对辐照部位组织的转录组测序,较为全面地揭示了 THz 辐射所致皮肤组织损伤的生物效应特点及其分子机制。提示 DEGs 编码的蛋白主要为细胞外成分蛋白,而相对于射频段电磁辐射,THz 辐射本身的穿透能力也较弱,这些胞外蛋白的变化可能与 THz 生物效应的机制密切相关。GO 分析结果显示,DEGs 所参与调控的功能主要为免疫反应与炎症反应等。这与前期研究在其他 THz 频段上的转录组测序结果有部分相似[16],说明不同频段 THz 辐射在生物效应上可能有一定的共性。而本研究通过 ELISA 实验检测小鼠皮肤组织炎症因子的蛋白表达,也验证了这一生物效应特点。炎症反应是微波辐射暴露导致机体损伤重要机制[17-18]。这说明 THz 辐射生物效应与微波生物效应在机制上也有部分共同之处。本研究发现 THz 辐射暴露诱导的皮肤组织炎症反应虽然不能持久存在,但相关信号通路分子改变等提示随着暴露时间的延长和剂量的增加,炎症反应损伤不可忽视。

同时,在今后的研究中还需要关注 THz 不同于微波辐射的独特生物效应。比如本研究发现 THz 所诱导的 DEGs 参与很多与自身免疫功能相关的生理过程,提示 THz 技术可能用于调控机体免疫功能。这对 THz 技术的应用开发有较大的意义,也是前期研究中所关注的重点之一。此外,本研究还发现 THz 对酶活性的改变、对细胞成熟的影响等相关的生物效应,这些均值得关注及进一步研究。

综上所述,THz 生物效应研究是寻找暴露损伤阈值、保护暴露人员、安全应用 THz 技术的关键环节。本研究发现,0.22 THz 暴露在 50 mW/cm^2 时,能够导致暴露部位皮肤温度升高,皮肤组织病理损伤及炎症因子表达升高,此外,还可导致一系列与机体免疫及炎症反应、酶活性等相关的基因表达异常。这些结果揭示了 THz 辐射暴露所致皮肤损伤的特点,为后期深入研究 THz 辐射暴露所致机体其他系统的损伤特点,以及寻找 THz 暴露损伤阈值提供了新的证据和线索。

参考文献:

[1] CROWE T W, GLOBUS T, WOOLARD D L, *et al*. Terahertz sources and detectors and their application to biological sensing[J]. Philos Trans A Math Phys Eng Sci, 2004, 362(1815): 365-377. DOI:10.1098/rsta.2003.1327.

[2] 赵国忠, 申彦春, 刘影. 太赫兹技术在军事和安全领域的应用[J]. 电子测量与仪器学报, 2015, 29(8): 1097-1101. DOI:10.13382/j.jemi.2015.08.001.
ZHAO G Z, SHEN Y C, LIU Y. Application of terahertz technology in military and security field[J]. J Electron Meas Instrum, 2015, 29(8): 1097-1101. DOI:10.13382/j.jemi.2015.08.001.

[3] PLUSQUELLIC D F, SIEGRIST K, HEILWEIL E J, *et al*. Applications of terahertz spectroscopy in biosystems[J]. ChemPhysChem, 2007, 8(17): 2412-2431. DOI:10.1002/cphc.200700332.

[4] 孙金海. 太赫兹电磁波在生物医学领域中的应用原理及进展[J]. 首都师范大学学报(自然科学版), 2004, 25(4): 17-22. DOI:10.3969/j.issn.1004-9398.2004.04.006.
SUN J H. Applications and developments of terahertz electromagnetic wave in biological and medical fields[J]. J Cap Norm Univ Nat Sci Ed, 2004, 25(4): 17-22. DOI:10.3969/j.issn.1004-9398.2004.04.006.

[5] SUN Q, HE Y, LIU K, *et al*. Recent advances in terahertz technology for biomedical applications[J]. Quant Imaging Med Surg, 2017, 7(3): 345-355. DOI:10.21037/qims.2017.06.02.

[6] ROMANENKO S, BEGLEY R, HARVEY A R, *et al*. The interaction between electromagnetic fields at megahertz, gigahertz and terahertz frequencies with cells, tissues and organisms: risks and potential[J]. J Royal Soc Interface, 2017, 14(137): 20170585. DOI:10.1098/rsif.2017.0585.

[7] PARKER J E, BEASON C W, STURGEON S P, *et al*. Revisiting 35 and 94 GHz millimeter wave exposure to the non-human primate eye[J]. Heal Phys, 2020, 119(2): 206-215. DOI:10.1097/hp.0000000000001216.

[8] 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.

[9] WILMINK G J, RIVEST B D, ROTH C C, *et al*. *In vitro* investigation of the biological effects associated with human dermal fibroblasts exposed to 2.52 THz radiation[J]. Lasers Surg Med, 2011, 43(2): 152-163. DOI:10.1002/lsm.20960.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] KOYAMA S, NARITA E, SHIMIZU Y, *et al*. Twenty four-hour exposure to a 0.12 THz electromagnetic field does not affect the genotoxicity, morphological changes, or expression of heat shock protein in HCE-T cells[J]. Int J Environ Res Public Heal, 2016, 13(8): 793. DOI:10.3390/ijerph13080793.

[15] 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.

[16] TITOVA L V, AYESHESHIM A K, GOLUBOV A, *et al*. Intense THz pulses down-regulate genes associated with skin cancer and psoriasis: a new therapeutic avenue?[J]. Sci Rep, 2013,3: 2363. DOI:10.1038/srep02363.

[17] TSOY A, SALIEV T, ABZHANOVA E, *et al*. The effects of mobile phone radiofrequency electromagnetic fields on β-amyloid-induced oxidative stress in human and rat primary astrocytes[J]. Neuroscience, 2019, 408: 46-57. DOI:10.1016/j.neuroscience.2019.03.058.

[18] JEONG Y, SON Y, HAN N K, *et al*. Impact of long-term RF-EMF on oxidative stress and neuroinflammation in aging brains of C57BL/6 mice[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 2103. DOI:10.3390/ijms19072103.

(收稿:2020-08-18;修回:2020-09-27)

(编辑 王 红)

(上接2273页)

[26] BOURNE N, CLOTHIER R H, D'ARIENZO M, *et al*. The effects of terahertz radiation on human keratinocyte primary cultures and neural cell cultures[J]. Altern Lab Animals, 2008, 36(6): 667-684. DOI:10.1177/026119290803600610.

[27] WILMINK G J, RIVEST B D, ROTH C C, *et al*. *In vitro* investigation of the biological effects associated with human dermal fibroblasts exposed to 2.52 THz radiation[J]. Lasers Surg Med, 2011, 43(2): 152-163. DOI:10.1002/lsm.20960.

[28] 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.

[29] 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.

[30] 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.

[31] 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.

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

[33] ALEXANDROV B S, GELEV V, BISHOP A R, *et al*. DNA breathing dynamics in the presence of a terahertz field[J]. Phys Lett A, 2010, 374(10): 1214-1217. DOI:10.1016/j.physleta.2009.12.077.

[34] HOMENKO A, KAPILEVICH B, KORNSTEIN R, *et al*. Effects of 100 GHz radiation on alkaline phosphatase activity and antigen-antibody interaction[J]. Bioelectromagnetics, 2009, 30(3): 167-175. DOI:10.1002/bem.20466.

(收稿:2020-08-18;修回:2020-09-25)

(编辑 王 红)