

不同癌变组织太赫兹光谱及其比较研究

**The Comparative Research of  
Terahertz-Wave Spectroscopy for Tumor  
Tissues**

学科专业：光电子技术

研 究 生：陈 涛

指导教师：何明霞 副教授

天津大学精密仪器与光电子工程学院

二零一二年十一月

## 独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作和取得的研究成果，除了文中特别加以标注和致谢之处外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得 天津大学 或其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了谢意。

学位论文作者签名：

签字日期：

年 月 日

## 学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解 天津大学 有关保留、使用学位论文的规定。特授权 天津大学 可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，并采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编以供查阅和借阅。同意学校向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘。

（保密的学位论文在解密后适用本授权说明）

学位论文作者签名：

导师签名：

签字日期： 年 月 日

签字日期： 年 月 日

# 摘要

近年来太赫兹时域光谱技术作为自然科学领域异军突起的一种新兴技术越来越受到人们的关注，尤其是在生物医学领域，科学工作者寄希望于该技术能够更好的在肿瘤诊断、烧伤治疗等领域发挥作用，造福人类。

本课题的目的在于运用太赫兹时域光谱技术对生物医学领域中常见的恶性癌变组织进行诊断研究，在实验技术和理论分析方面积累经验，缩小与国外同类别研究的差距。比较研究主要体现在：实验方式分为透射式和反射式；实验对象分为石蜡封装的基底细胞癌组织和新鲜癌变组织。

本课题总结了太赫兹技术在生物医学领域的应用，包括太赫兹辐射效应、太赫兹光谱技术和太赫兹成像技术。在了解皮肤结构和组成物质的基础上重点对组织中的水化作用展开了研究，引入了皮肤分层模型和 Debye 模型，得到了不同状态下水在太赫兹频段的介电特性。通过透射式太赫兹时域光谱技术，运用 1.3 THz 下的吸收系数获得了基底细胞癌样品的图像，并从病理学的角度给予解读，获得了癌变区域和健康区域的复介电常数。同时运用 MATLAB 和 LabVIEW 混合编程设计了不同方法的成像界面。反射式太赫兹时域光谱技术的实验研究也取得了进展。搭建了自行设计的光纤化的反射式实验系统，论证了系统搭建过程中透镜及参数的选择，光纤色散及补偿问题，系统的频谱宽度为 0.15~1.2 THz，光斑直径为 3mm，满足测量要求。同时对新鲜健康皮肤组织、脂肪瘤组织、基底细胞癌组织开展了研究，得到了区分度明显的吸收系数谱线。在反射式光纤化系统搭建和实验方法技巧方面积累了经验。使用统计学方法-判别分析实现了对癌变区域和健康区域正确的区别，实现了定量检测，为将来太赫兹时域光谱技术用于医学临床奠定了基础。

**关键词：**太赫兹时域光谱，比较研究，癌变诊断，成像，判别分析

# ABSTRACT

Terahertz (short for THz) time domain spectroscopy (THz-TDS) technology, as one of the most potential technology in natural science field, attract more and more attention in recent years, especially in the field of medicine. Scientists hope that it can play an important role in the application of cancer diagnosis and burn treatment, benefiting our human beings.

The purpose of this research is to diagnose the common cancerous tissue using THz-TDS technology and accumulate the experience both in experimental technology and theory analysis so as to reduce the gap with foreign study. Comparative study mainly reflects in: experimental mode is divided into transmission and reflection type; experimental sample for paraffin embedded and fresh cancer tissue.

THz radiation effect, THz spectrum technology and THz imaging technology were summarized in this paper. Hydration was analyzed in detail based on the knowledge of skin structure and composition, and got the dielectric property of the different state in THz frequency band. Also the model of skin hierarchical and Debye was introduced. The skin cancer image was obtained using the transmission THz-TDS at 1.3 THz and explained from the view of pathology. The complex dielectric constant of the canceration area and health area was obtained. Imaging interface was designed using MATLAB and LabVIEW. Reflex THz-TDS had also made progress. The spectroscopy of health tissue, basal cell carcinoma tissue and adipose cancer tissue was obtained using the self-designed 8F experiment system. The choice of the lens and parameter and optical fiber dispersion and compensation were demonstrated. The spectrum of the system was 0.15~1.2 THz and the spot diameter was 3 mm, which meet the measurement requirements. The canceration area and health were districted correct using the statistics-discriminate analysis. Quantitative detection was realized using discriminate analysis and Debye model which laid the foundation for THz-TDS used in clinical in the future.

**KEY WORDS:** terahertz time domain spectroscopy (THz-TDS), comparative study, cancer diagnosis, imaging, discriminate analysis

# 目 录

第一章 绪 论.....	1
1.1 太赫兹波科学技术在生物医学领域的应用研究.....	2
1.1.1 太赫兹辐射效应在生物医学中的研究.....	3
1.1.2 太赫兹光谱技术在生物医学上应用.....	4
1.1.3 太赫兹成像技术在生物医学中的研究.....	4
1.2 肿瘤病理学诊断方法.....	5
1.3 反射式太赫兹时域光谱成像技术用于医学的研究.....	8
1.4 项目主要研究工作.....	9
第二章 太赫兹波与皮肤组织作用机理.....	11
2.1 皮肤的结构和组成物质.....	11
2.2 基于水化作用的皮肤分层模型.....	12
2.3 不同水状态对太赫兹波吸收的影响.....	16
2.3.1 气态水对太赫兹吸收的研究.....	16
2.3.2 液态水对太赫兹吸收的研究.....	17
2.3.3 液体水Debye模型.....	18
2.4 太赫兹波用于医学成像的原理.....	19
2.4.1 透射式信号提取方法.....	19
2.4.2 反射式信号提取方法.....	21
2.5 本章小结.....	26
第三章 透射式太赫兹光谱的病理学分析与成像界面设计.....	27
3.1 光电导太赫兹时域光谱系统介绍.....	27
3.1.1 关键器件介绍.....	28
3.1.2 光学传输系统.....	30
3.2 样品制备与实验过程.....	31
3.3 图像重构与病理学分析.....	32
3.3.1 实验数据处理.....	32
3.3.2 图像重构.....	32
3.3.3 基于病理学的太赫兹图像分析.....	33
3.4 Debye模型验证.....	34
3.5 成像界面设计.....	35
3.6 本章小结.....	37
第四章 不同新鲜癌变组织的反射式太赫兹光谱及其比较.....	39
4.1 全光纤传输的反射式太赫兹时域光谱系统构成.....	39

4.1.1 光纤化的太赫兹天线.....	40
4.1.2 太赫兹抛物镜的选用.....	41
4.1.3 透射式和反射式系统比较.....	44
4.2 光纤色散问题分析.....	45
4.2.1 色散的引入.....	45
4.2.2 高斯光脉冲中的色散.....	45
4.2.3 色散补偿.....	47
4.3 样品制备与样品池设计.....	47
4.4 反射式实验步骤.....	49
4.5 反射式太赫兹谱线分析.....	51
4.5.1 样品探测结构的探索研究.....	51
4.5.2 三种新鲜生物组织的反射式谱线.....	52
4.6 本章小结.....	53
第五章 太赫兹光谱的判别分析.....	54
5.1 判别分析的引入.....	54
5.2 癌变组织太赫兹光谱的判别分析.....	55
5.3 本章小结.....	59
第六章 全文总结与展望.....	60
6.1 研究工作的成绩.....	60
6.2 工作展望.....	61
参考文献.....	63
发表论文和参加科研情况说明.....	67
致    谢.....	68

## 第一章 绪 论

太赫兹波（Terahertz Waves，简称 THz 或者 T-ray， $1 \text{ THz} = 10^{12} \text{ Hz}$ ）在电磁波谱中介于微波和红外线之间，如图 1 所示，一般认为其频率范围是  $0.1 \sim 10 \text{ THz}$ ，也有认为可扩展到  $40 \text{ THz}$ 。低频太赫兹波也称作亚毫米波，高频太赫兹波则称作远红外线（FIR）<sup>[1]</sup>。因而，太赫兹电磁波具有了微波和红外线的特点。

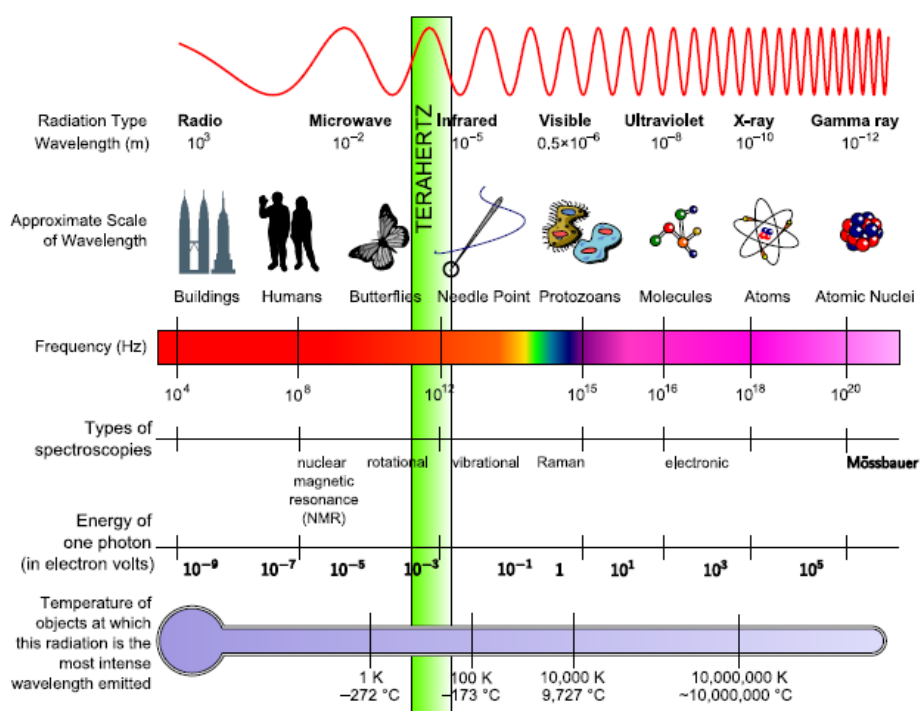


图 1-1 电磁波谱图

首先，脉冲的太赫兹信号具有良好的时间分辨率，同时具有很好的空间分辨率，很多生物大分子的振动和转动频率都位于该波段，因此可利用该波段获得丰富的生物材料信息<sup>[2]</sup>。其次，太赫兹波具有一定的穿透性，能够穿透陶瓷、塑料等物质<sup>[2]</sup>。再次，太赫兹的时域频谱信噪比高，适合成像应用<sup>[2]</sup>。另外，如图 1-1 所示，太赫兹波的光子能量约为  $1 \text{ meV}$ ，比能引起电离效应的辐射能量如 X 射线低 6 个数量级，因此太赫兹能够安全的用于生物组织的检测；同时，太赫兹探测系统具有突出的抗干扰能力和反隐身能力<sup>[2]</sup>。

太赫兹波的优越特点使其具有非常重要的学术价值和应用价值。自 20 世纪 90 年代太赫兹技术提出以来，随着超快激光技术和材料科学的发展，太赫兹技

术逐渐应用到天文学、生物医学、物理化学、环境科学和材料科学等各个领域，为科学技术的创新、国家安全建设、国民经济的发展提供一个很好机遇<sup>[2]</sup>，也是世界各国研究的热点。本章主要介绍了太赫兹光谱和成像技术在生物医学上的应用以及病理学诊断方法。

## 1.1 太赫兹波科学技术在生物医学领域的应用研究

太赫兹科学技术应用的范围很多，生物医学是其中重要的一个分支。随着对人类健康关注的不断提升，生物医学研究已是当前各国投入最多、涉及学科最广的科学研究、技术开发以及市场的综合领域。太赫兹波所具有的对生物组织的安全性和灵敏性，使其在技术初期，就引起了科学家的关注。随着近几年来太赫兹科学技术的不断发展，生物医学领域的太赫兹科学技术研究已成为了国内外该领域的研究热点之一，被誉为最有价值的应用方向之一<sup>[3]</sup>。

据不完全统计，截止到 2012 年 3 月，国内外近 100 场有关太赫兹科学的国际会议中以生物医学为主题的数量比例如图 1-2 所示<sup>[3]</sup>，图中黑色矩形代表国际会议的数量，高峰出现在 2006 年。红色矩形代表其中以生物医学为主题的数量，蓝色矩形代表其在整个太赫兹国际会议中的比例。图中可以看出生物医学所占的主题基本上在 50% 上下，近两年来比例有所上升，表明太赫兹科学技术在生物医学领域的研究越来越得到科学家的兴趣与关注。

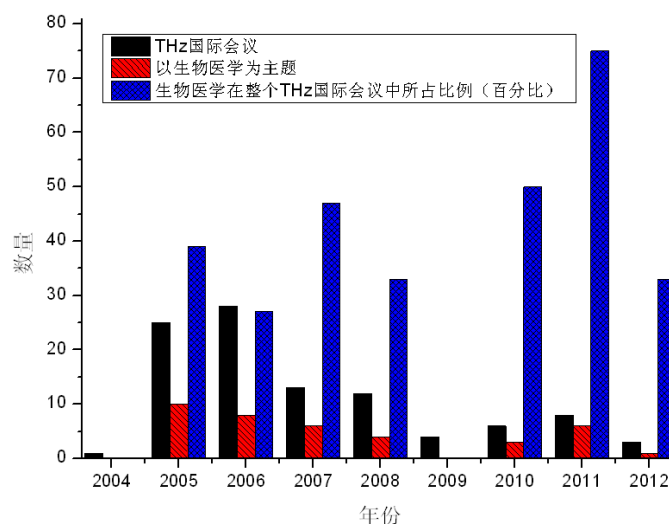


图 1-2 太赫兹国际会议数量统计

太赫兹波科学技术在生物医学领域的研究主要涉及三个方面：太赫兹辐射的生物效应，太赫兹光谱和太赫兹成像技术<sup>[4]</sup>。其中太赫兹辐射的生物效应主要研究了生物体从宏观到微观形态下与太赫兹作用时产生的一系列效应，其研究成果



有望为太赫兹波辐射治疗奠定基础<sup>[4]</sup>。太赫兹光谱由于具有指纹识别特征，所以经常用来研究物质的组成和特性。太赫兹成像技术作为一种具有高分辨率和灵敏度的技术近年来经常用于对各种癌变组织的成像研究<sup>[4]</sup>。这些研究都是太赫兹波科学技术的价值体现，本节在此做一梳理。

### 1.1.1 太赫兹辐射效应在生物医学中的研究

生物医学的研究对象主要包括五大类：有机体、离体组织、细胞、细胞器和生物大分子<sup>[4]</sup>。从微观的角度讲，生物分子的转动和振动跃迁在太赫兹波段表现出强烈的吸收和色散，而且太赫兹波能量小，对生物分子无损伤，因此利用太赫兹辐射效应，一方面可以了解体内的“纳米机器”如何控制生物网络的运转，进而利用这些生物效应对生命活动进行有益的干扰<sup>[4]</sup>。另一方面在医学上可为疾病的诊断和治疗提供相应的理论依据<sup>[4]</sup>。

在太赫兹波辐射效应方向的研究主要考虑两个因素，即太赫兹辐射参数和生物样品组成及特性。图1-3综合了最新的国内外相关的具有代表性的46篇研究文献报道，详细的说明了各种水平下的研究数量<sup>[3,4]</sup>。图中可以看出自1968年起就有太赫兹波段的研究，只是当时没有对太赫兹波进行定义。太赫兹波辐射效应研究的高峰分别出现在20世纪80年代 和近5年。研究对象最多的是细胞，占39%，主要是因为细胞是生命体最小的组成单位，其效应对生物组织具有决定性影响。

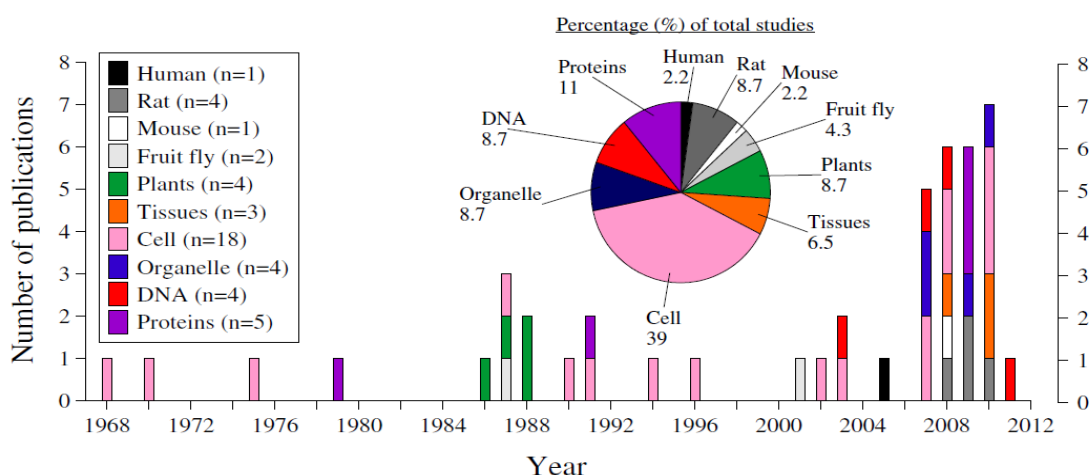


图 1-3 太赫兹辐射的生物效应研究（n 代表文献数量）

对人体进行研究是在2005年，Ostrovskiy等人预测太赫兹辐射可能会加快烧伤修复，他们分别对表面烧伤和深度烧伤的病人进行THz辐射：辐射参数为0.15 THz，0.03 mW/cm<sup>2</sup>，每天进行7~10次治疗，每次15分钟，结果表明太赫兹辐射能够加速外皮形成，缩短了皮肤的修复时间<sup>[4,5]</sup>；2010年损伤阈值问题也得到了阐述，实验对象为新鲜的猪肉组织和蛋白组织，辐射参数为1.89 THz，189.92

$\text{mW}/\text{cm}^2$ ，辐射时间为1小时，理论模型应用的是Arrhenius损伤模型，实验结果为猪肉组织没有明显的损伤而蛋白组织出现了肉眼可分辨的凝结，剂量测定数据显示在辐射期间蛋白的温度升高 $10\sim 12^\circ\text{C}$ ，与此同时测定鹿皮肤组织短时间(2s)对THz的辐射损伤阈值为 $7.16\text{ W}/\text{cm}^2$ <sup>[6]</sup>；Zeni等人进行了基因毒性和损伤评估的研究，得出太赫兹辐射与基因毒性并不存在统计学意义的关系<sup>[4,7]</sup>。

太赫兹辐射效应对在生物医学领域的研究越来越受到重视。在有机体层面上，太赫兹辐射能够加快烧伤修复，增加纤维蛋白溶解因子，减少血小板聚合；在细胞层面上，低强度太赫兹辐射能促进细胞增殖，而高强度辐射会造成生态学可见的变化，包括改变细胞的应激反应机制或造成细胞死亡；对细胞膜而言，太赫兹辐射会造成其表面流动性和识别能力增强，有时也会造成薄膜损坏；在生物大分子层面上，太赫兹辐射会造成酶活动中结构和功能的变化，而大多数的研究也表明 THz 辐射在强度较低时不会对 DNA 分子的结构和功能造成不利的影响<sup>[4]</sup>。

### 1.1.2 太赫兹光谱技术在生物医学上应用

在1985年太赫兹时域光谱技术出现以来，科学家就注意到了化学元素和溶液在该频段的光谱特点<sup>[4]</sup>。1850年夫琅禾费(Fraunhofer)就研究了星际气体分子和化学元素的红外吸收特性。然而，1900年时Knut Angstrom才提出分子的运动是引起气体光谱特性的原因，而非原子的运动。通过测量两种气体化合物，每一种都含有碳元素和氧元素，实验结果Angstrom得到了两种不同的红外光谱。由此他得出结论，红外光谱的差异来自碳和氧振动和转动活动的不同。该理论直到现在也被人们所接受，并且是分析生物分子的太赫兹光谱的基础<sup>[4]</sup>。

太赫兹的光谱研究的成果主要设计各种氨基酸，如L-丝氨酸，L-半胱氨酸，天冬氨酸，多聚甘氨酸和L-丙氨酸等，并在不同频段内得到了吸收峰<sup>[4,8-13]</sup>。DNA的太赫兹光谱也取得了进展，目前已经应用到DNA序列的标记和定量检测<sup>[14-15]</sup>。

太赫兹光谱由于具有“指纹特性”，能够高分辨率，甚至能够区别同素异形体，因此也常用在毒品的检测，中药的检测以及机场安检领域。美国目前已有部分机场安装了太赫兹检测装置，除了利用其指纹特性以为，对人体无伤害也是应用的重要价值之一，同时太赫兹光谱也是成像的依据之一。

### 1.1.3 太赫兹成像技术在生物医学中的研究

1995年Hu和Nuss<sup>[4,16]</sup>首次提出太赫兹太赫兹时域光谱成像技术以来，新的太赫兹成像技术相继被提出，如太赫兹实时成像<sup>[17]</sup>、太赫兹层析成像<sup>[18]</sup>和太赫兹分子成像等<sup>[19]</sup>。太赫兹成像作为一种新颖的成像方式在医学上的应用近年来备受青睐，这主要是太赫兹波较其它电磁波应用于医学研究的优越性：对细胞间质

水有很高的敏感性；对人体无害；空间分辨率高，可达几十微米，能够很清晰的看到一些病变组织的病灶，结合一些微结构器件可以得到高品质的图像<sup>[4]</sup>。

在太赫兹成像的研究中，涉及到的研究对象有烧伤组织、牙齿、角膜和癌症，这其中研究最多的是对癌变组织的成像。

每年全球有七百万人死于癌症，多数都是因为发现时已属于中晚期，因此找到一种有效的检测手段无疑是有效治疗的必要保证；现在的主要手段是组织病理学检查，主要是在显微镜下观察肿瘤细胞及其排列方式，进而确定病变的种类和程度，一直以来是疾病诊断尤其是肿瘤诊断的“金标准”，但病理诊断需借助经验判断及主观认识，有一定的偏差；太赫兹成像技术的发展无疑为肿瘤的诊断提供了一个全新可靠的方法，如前所述，太赫兹成像具有分辨率高、无损伤的特点，在当今医学成像领域备受瞩目<sup>[4]</sup>。

在对癌症的成像研究中报道较多的为对基底细胞癌（Basal Cell Carcinoma）的诊断，它是最常见的恶性皮肤肿瘤之一<sup>[4]</sup>。2002 年 Woodward 等人首先使用了太赫兹脉冲成像技术对基底细胞癌开展了活体内外的研究，利用不同组织对太赫兹波的吸收特性不同区分健康组织和癌变组织<sup>[4,20]</sup>；2007 年 Enatsu 等人利用 1.5 THz 频率处的折射率以及吸收系数对石蜡封装的肝癌样品开展了研究<sup>[4,21]</sup>，得出结论：癌变组织的密度小于健康组织，对太赫兹的折射率和吸收系数较小；2011 年 Yasuhiro 等人利用透射式成像技术，证明了在 3.6 THz 频率处对肝癌组织成像对比度较为显著<sup>[4,22]</sup>；同年韩国首次报道了脑瘤的太赫兹成像<sup>[23]</sup>，研究人员利用反射式脉冲太赫兹波，分别对患有神经胶质瘤（脑瘤中最为常见的种类）的小鼠和健康的小鼠的脑部进行成像，并与可见光成像和核磁共振成像进行对比，研究表明太赫兹成像对健康区域和癌变区域的区分非常明显<sup>[4,23]</sup>。

可见国外的太赫兹成像研究已经逐渐扩大到各种癌症组织，研究的内容也从表面深入到内部。在这方面，我国的相关研究还不深入，基于此本课题试图开展的癌变组织的太赫兹谱线和成像分析，并通过一定的方法实现定量的检测，弥补病理学检测的缺陷，同时缩小我国与国外在该方面的差距。

## 1.2 肿瘤病理学诊断方法

2011 年《CA：临床医师癌症杂志》再次更新了全球及美国癌症统计数据，如图 1-4 所示：癌症患者人数明显上升，癌症已成为发达国家的首位死亡原因，发展中国家的第二位死亡原因。其中女性中致死的前三种癌症分别为：乳腺癌，肺癌和结肠癌；男性中相应的为：肺癌，肝癌和胃癌。

癌症的诊断与普通疾病诊断不同，癌症往往给病人和家属造成巨大的精神压力，因此癌症的诊断应该非常谨慎，除了临床诊断以外，病理诊断是必须的。目

前，用于医院临床病理诊断的通常有以下三种方法：常规病理诊断技术、快速病理诊断技术和细胞学诊断技术。

1) 常规病理诊断技术的流程：将标本用福尔马林浸泡进行固定后，用石蜡包埋、酒精脱水，然后用苏木素和伊红进行染色，在显微镜下清楚观察正常细胞和癌变细胞。该过程需要 3~5 天的时间。

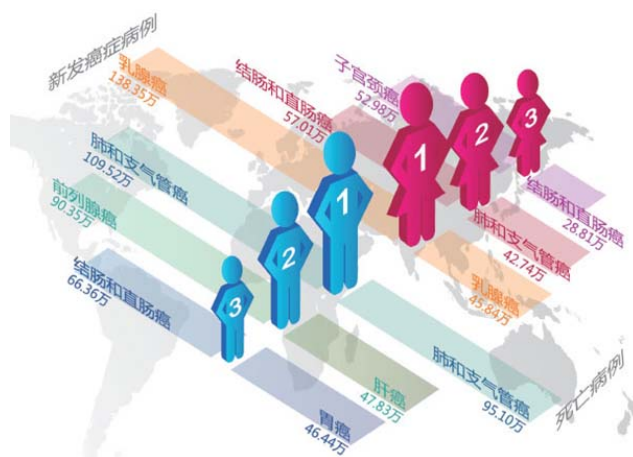


图 1-4 癌症统计数据（2011 年）

利用医学高倍显微观察切片组织，运用病理诊断学进行分析与判断，是目前医院临床常用的诊断方法，被称为“金标准”，但癌变组织千差万别，原因复杂难辨，即使是同一种癌症在不同病人和不同状态下表现也有所不同，还需要医生的丰富的临床经验。具体分析一种病理诊断图如 1-5 所示，主要是观察图中细胞排列方式，细胞核大小形状等。从图中可以得到以下几点结论：

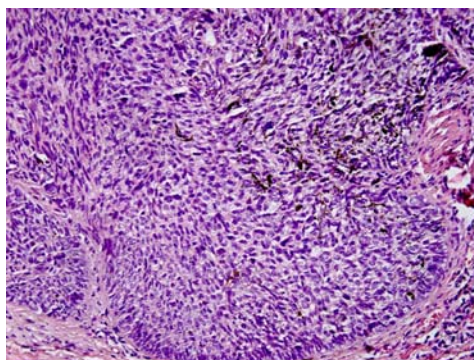


图 1-5 一种基底细胞癌显微观察到的 H.E 染色组织学表现

(1) 瘤细胞团位于表皮与真皮相连处。嵌于表皮及真皮交界处的大小不等形状不一的瘤团，可见瘤团的周围细胞层常示栅栏状排列。

(2) 瘤细胞似表皮基底细胞，但细胞核大卵形或长形，胞浆相对少细胞境

界不清，细胞间无细胞间桥，周边细胞呈栅状排列境界清楚。

（3）瘤细胞的核大小、形态及染色均颇一致。无间变瘤团周围结缔组织增生，围绕瘤团排列成平行束。

（4）细胞间质因含大量酸性黏多糖而呈黏液样具有异染性由于标本经固定和脱水间质内黏蛋白皱缩致部分或完全与瘤实质分离这种现象虽为人工性但可协助与其他肿瘤如鳞癌区分。

（5）瘤细胞常含极少量黑色素但在瘤团周围结缔组织间质内却有很多噬黑色素细胞。

可见瘤细胞团中有散在的黑色素细胞，这些黑色素细胞的胞质及其树状突内有很多黑色素颗粒。

2) 快速病理诊断技术：在临床实践中，常规的病理诊断技术往往是不够的，还需要确定病变的性质，这关系到手术方式。良性肿瘤做局部切除即可，恶性肿瘤则需要进行大范围的切除，这往往会对病人的器官功能产生严重影响。因此，快速诊断技术应运而生。该技术首先将标本快速冷冻，然后进行切片染色，30分钟后完成。

3) 细胞学诊断技术：这是一种简便、快捷、经济的诊断技术。方法是取极少量的细胞进行染色和观察，确定是否为癌变细胞。如果是癌细胞则可以确诊癌症。该方法主要是用于肿瘤的普查、追踪治疗效果和随访。细胞学诊断的不足之处是：1) 诊断方法有一定的误诊率，而癌症误诊的后果是非常严重的；2) 在理论上有可能导致癌症扩散，但实际上这种可能性是很小的，甚至使不存在的；3) 不能确定肿瘤的具体类型。

皮肤基底细胞癌由于在皮肤表面出现，即危害健康又影响美观，一直是研究的重点。最常见的3种皮肤癌是鳞状细胞癌、基底细胞癌和恶性黑色素瘤。早期没有特别明显的症状，病人发现率较低。但如果发现及时，治愈率可达到100%；如果发现时已经扩散，治愈就非常困难，严重者可致死。因此，定期进行预防性检查是十分必要的，而有效的、无创伤性检测手段，无疑是预防和有效治疗皮肤类疾病的必要保障。

目前皮肤恶性肿瘤最为常用的检测手段是活体组织病理学检查，简称为“活检”。是通过手术方法对可疑病变区域取组织切片，在显微镜下观察其组织形态、细胞形态及其排列方式，进而确定是否为恶性肿瘤以及种类和程度。一直以来是疾病诊断尤其是肿瘤诊断的“金标准”，但该方法在一定程度上受病理医生的经验判断及主观认识的影响，会存在一定的诊断偏差现象。也因肿瘤病变的复杂性，导致诊断结果的差异甚至不同的结论。另外，“活检”这种有创检查存在出血、感染、结构破坏等风险。因此，更为安全、方便、特异性强、灵敏度高的新诊断方

法，一直是恶性肿瘤预防和治疗领域所期待的。

除了上述方法以外，有时还需要借助免疫组织化学、原位杂交、荧光原位杂交、分子生物学方法如聚合酶链式反应（PCR）、逆转录 PCR、测序、核型分析、比较基因杂交等方法。免疫组织化学是指用特异的抗原抗体反应来对癌变组织内抗原或抗体的分布进行检测技术。分子生物学方法中常用的是聚合酶链式反应，即模拟组织 DNA 复制过程，扩大 DNA 的数量用于后续检测；这些方法作为病理学诊断的辅助手段，具有一定繁琐性，复杂性，并且都需要切片。太赫兹波检测技术在一定程度上可以克服这些缺点，为癌变诊断提供了一个很好的契机。

### 1.3 反射式太赫兹时域光谱成像技术用于医学的研究

根据样品探测方式的不同，太赫兹时域光谱技术分为透射式和反射式两种。其中透射式是应用最广、最早的太赫兹时域光谱技术<sup>[24]</sup>，如图 1-6 所示（a）所示，该系统主要用于分析各种材料的特性，并且透射式技术在国内和本课题组都相对成熟，一些文献较多，限于篇幅在此只介绍反射式的应用，如图（b）所示，反射式与透射式的区别之一在于探测信号的方式不同。前者探测的是从样品反射的信号，后者探测的则是透射的信号。两种信号都包含样品的空间密度和构成等信息。反射式从未来临床应用的角度来说省时、方便，应用潜力巨大。同时生物组织中的水分对太赫兹吸收较多，反射式能有效减弱水分的吸收。这也是太赫兹技术今后努力研究的方向，同时也是本课题选题的意义所在。在此简述以下国外已经开展的反射式太赫兹光谱和成像的应用，也是为本课题的开展提供了借鉴。

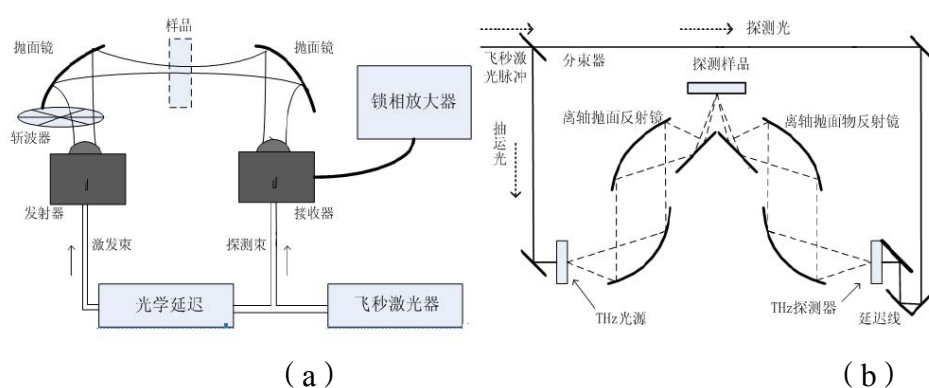


图 1-6 透射式 (a) 和反射式 (b) 太赫兹时域光谱系统示意图

2003年Woodward和Wallace等人利用脉冲式太赫兹对体外基底细胞癌进行了成像研究，所用的频率范围为0.1~2.7 THz，分别对21个实验样品进行了成像，并与病理学做了比较，每个图像都包含了病变组织和健康组织，其中，病变组织



与健康组织相比对太赫兹的吸收较为明显<sup>[4]</sup>。作者解释为两个原因：（1）病变组织中细胞间质水较多，对太赫兹吸收较为明显；（2）病变组织中水分子与其他功能团的振动模式的改变过程吸收了较多的太赫兹辐射；21张得到的图片中有17张很好的区分了癌变和健康组织的界限，并且在病理学上也得到了印证；该实验的成果说明脉冲太赫兹成像技术有望区别基底细胞癌变组织和健康组织，并在将来应用于临床医学，该实验入射角度为 $30^\circ$ ，太赫兹探测采用电光采样<sup>[4,25]</sup>。

2004年E. Pickwell等人利用反射式太赫兹系统研究了人体前臂和手掌的皮肤，由于水对太赫兹的吸收较多，影响较大，因此该研究主要探讨太赫兹与皮肤中水的相关作用，并建立和修正了一个模拟太赫兹与水作用的模型-有限差别时域模型（FDTD），这在当时属于第一次太赫兹反射式的活体研究；了解太赫兹与正常皮肤的作用方式有助于建立癌变诊断的模型<sup>[4,26]</sup>。

2008年Taylor等人对猪的皮肤烧伤进行了反射式太赫兹成像研究，实验样品为二度烧伤的猪的皮肤，并设对照组即完好的皮肤；实验表明，烧伤组织和正常组织对太赫兹的反射率有明显的不同，烧伤组织的图像上还呈现一个圆环状，表明了烧伤有中心扩散的影响；所用的频段为 $0.125\sim 0.5$  THz，平均每采集一个点需要16ms，检波后的信噪比为40dB，这种简单并且高信噪比的反射装置有望应用于实时太赫兹医学成像<sup>[4,27]</sup>。

2009年Huang Shengyang 等人从理论上分析了盛放样品的石英对太赫兹成像的影响，即样品与石英接触面也存在二次反射<sup>[28]</sup>。

国内在2010年开展了连续式反射式太赫兹成像。工作频率为2.52 THz，发射装置为太赫兹气体激光器，探测使用的是热电效应探测器，并使用Lucy-Richardson方法修复了扫描结果，扫描的样品为刀片和金属片<sup>[4,29]</sup>。

2011年David B. Bennett等人研究了生物组织的延时成像。该研究主要依据是生物组织的水化作用，中心频率为0.525 THz，脉宽0.125 THz，扫描区域为 $35\text{ mm}\times 35\text{ mm}$ ，扫描点为 $0.5\text{ mm}\times 0.5\text{ mm}$ ；实验对象为活体外角膜，实验表明，THz成像能够区别生物组织中细微的水分的分布，有望应用于烧伤和角膜成像<sup>[4,30]</sup>。

## 1.4 项目主要研究工作

太赫兹波具有很多优点，是各国科学家开展研究进行竞争的焦点，尤其是在生物医学领域，由于太赫兹波具有无损伤，高分辨率等优点，有望成为安全有效的新一代的医学诊断方法。我国科技计划对开发太赫兹检测技术十分重视。2011年科技部设立了太赫兹科学仪器研发项目；2012年4月又发布了《“十二五”国家科技计划人口与健康领域2013年度备选项目征集指南》，把太赫兹波检测技术列入其中，认定为“医疗器械前沿关键技术及创新产品开发”<sup>[4]</sup>。国家从战略层面

上给予太赫兹技术研究的支持，也是对科技工作者的指引和鼓励。

本项目借助天津大学太赫兹中心这一优秀平台，基于国家自然科学基金项目“高品质太赫兹成像技术用于癌变组织特性研究”，总体上进行了两大方向的研究，实验研究和方法研究：实验研究分为透射式和反射式光谱成像技术，由透射式过渡到反射式；方法研究包括定量检测区别癌变组织和健康组织的统计学方法。二者都属于比较研究的范畴。具体说来开展了以下 5 个方面进行研究：

1)全面论述了国内外太赫兹在生物医学领域的研究应用，从生物效应，光谱技术和成像技术三个层面进行了梳理。并重点介绍了反射式太赫兹时域光谱成像技术的发展脉络，为课题的开展提供了理论支持和借鉴。详细介绍了传统医学所使用的病理学诊断方法，并与太赫兹成像诊断做比较。为太赫兹成像提供了病理学方面的支撑，为最终应用于临床医学扫除了一定的障碍。

2)对太赫兹与皮肤组织作用机理进行讨论，并引入了一种混合水化作用和其他效应的皮肤分层模型。重点介绍了水在生物组织和太赫兹作用时产生的影响，包括气态水和液态水的状态影响。同时对皮肤分层模型进行简化引入了 Debye 模型，着重讨论液态水对太赫兹吸收的影响。同时推导了太赫兹时域光谱技术透射式和反射式的信号提取方法。

3)总结了透射式太赫兹时域光谱技术的研究成果，通过进一步实验，探索出了判别分析方法在光谱分析中的应用，获取癌变组织的太赫兹图像。本课题前期是对透射式实验的进一步细化，实验对象也由单一的石蜡封装样品扩展到不同厚度、规格的新鲜样品。并利用 MATLAB 和 LabVIEW 混合编程技术设计了不用方法融为一体的成像界面，为以后一站式操作打下基础。

4)论证并搭建了全光纤的反射式实验装置。重点研究太赫兹天线，透镜及参数的选择以及光纤色散问题。首次进行了反射式实验研究。研究对象为新鲜人体组织，包括健康组织，基底细胞癌组织和脂肪瘤组织。通过实验得到了三种组织的时域谱线和吸收系数曲线，并进行对比分析，初步掌握反射式数据处理方法和实验技巧。归纳比较了反射式与透射式的异同。

5)研究了用于癌变组织定量检测的方法-判别分析。100%的区分了癌变区域和健康区域，效果显著。



## 第二章 太赫兹波与皮肤组织作用机理

随着对太赫兹技术的应用逐渐走向成熟，人们开始把目光由宏观转向微观，转向本质的研究，尤其是对生物组织中的水的研究。本章主要阐述了与水化作用相关的太赫兹与皮肤组织作用的机理。首先介绍了皮肤的结构和组成物质，接下来分别引入了皮肤分层模型和其简化模型-Debye 模型。同时分析了气态水和液态水对太赫兹吸收的影响以及太赫兹波与皮肤组织作用时信号提取方式。

### 2.1 皮肤的结构和组成物质

皮肤是指身体表面包在肌肉外面的组织，是人体最大的器官。主要由表皮，真皮和皮下组织三层组成。如图 2-1 所示，其中表皮约 0.1mm 左右，在太赫兹的穿透范围内，因此太赫兹技术首先应用于皮肤疾病的检测是其优势所在。同时也有必要了解一下皮肤组织的基础知识。

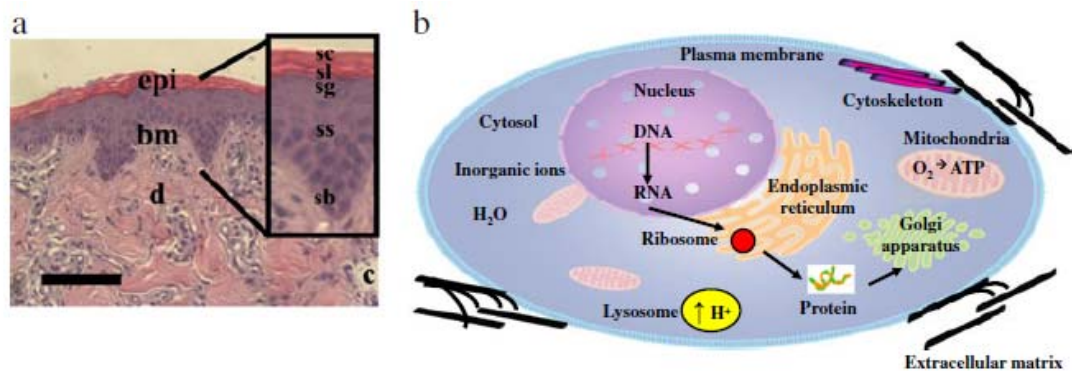


图 2-1 皮肤与细胞结构

图 2-1 中，epi 为表皮，bm 代表基底膜，d 代表真皮。将皮肤组织放大，从上到下又细分为：角质层 (sc)，透明层 (sl)，颗粒层 (sg)，棘层 (ss) 和基底层 (sb)。2-1 (b) 为细胞化学和形态学示意图。细胞最生物组织最小的单位，图中展示了蛋白质合成过程中的复制转录和加工过程。

表皮是由角质细胞和树突细胞组成的。基底层细胞位于表皮的最下面，由向真皮伸入的表皮脚和向表皮突出的真皮乳突之间互相镶嵌而成。基底细胞之间夹杂着黑色素细胞能产生黑色素颗粒，它决定了皮肤颜色的深浅。本课题的研究对象基底细胞癌组织就是一种由于基底层细胞异常增殖引起的疾病。

棘细胞层(ss)一般由 4~8 层多角形细胞构成,能延缓皮肤衰老。颗粒层(sg)由 2~4 层扁平棱形细胞组成,里面含有透明胶质颗粒,它是一道防水屏障。透明层(sl)是角质层的前期,由 2~3 层扁平、无核细胞组成,细胞在该层开始衰老。角质层(sc)位于皮肤的外表,是由很多层角化、无核细胞组成,具有屏障作用。真皮层由结缔组织构成,其中胶原纤维和弹力纤维交错,具有弹性和张力,是皮肤的第二道屏障。皮下组织主要由结缔组织和大量脂肪细胞组成。脂肪瘤的病变多在该层。本课题中研究对象对脂肪瘤有所涉及。该层是第三道屏障。

除了以上三层外,还包括皮肤附属器,如毛发、皮脂腺、汗腺和甲趾等。皮肤作为人体最大的组织,起到着保护内部器官的重要作用。因此皮肤疾病的诊断具有重要的意义,其中皮肤癌属于最常见也最为严重的一种疾病,应用最具潜力的太赫兹技术对皮肤癌进行检测无论是在理论上还是在未来临床应用上都具有举足轻重的意义。

## 2.2 基于水化作用的皮肤分层模型

生物组织中水分含量占据 20%~80%不等,而太赫兹天然的对水分非常敏感,生物体中不同组织和不同位置的水分差异为太赫兹波的检测提供了理论基础。目前太赫兹波技术在医学成像领域的应用多数是从水的角度开展的。前期主要是比较含水量的不同,近年来研究日益深入,由定性的对水含量的研究逐渐转到定量的对水化作用的研究。水化作用是生物组织中一种复杂的生物分子与水发生聚合作用的反应。生物分子或离子溶入水中后,破坏了水的结构,同时在离子周围形成水化膜。水化的程度与离子的距离有关,由内向外依次分为第一壳层和第二壳层。

图 2-2 展示了钠离子的水化作用,图中可见钠离子周围的水由里向外分为:水化壳层水(hydration shell),第二壳层水(黄色区域中的水分子)和自由水(bulk water)。离子水化作用有两种作用:一是减少溶液“自由”水分子的数量,增加离子体积,改变电解质溶液中电解质的活度系数和电导性质。这是溶剂对溶质的影响;二是破坏附近水层中的正四面体结构。降低离子邻近水分子层的相对介电常数,这是溶质对溶剂的影响。不同的生物组织含水量和水的状态不同决定了对太赫兹的吸收不同,这个过程即影响了不同生物组织对太赫兹的吸收。

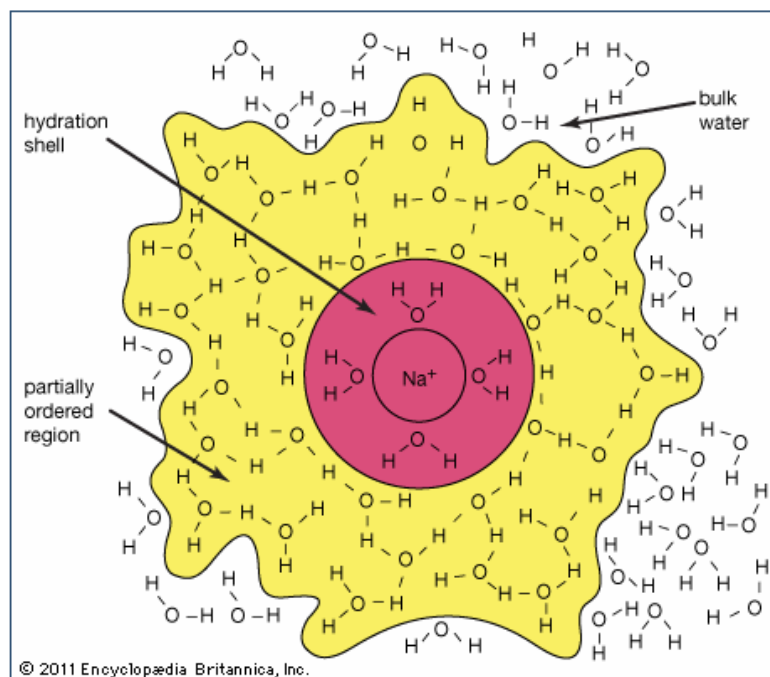


图 2-2 钠离子的水化作用示意图

皮肤组织随着层数的深入含水量也不同，如图 2-3 所示，近似成线性。皮肤表面的水化作用约为 20%，表皮的水化作用达到 60%，而真皮的水化作用能达到 65%。而基底细胞癌正是位于表皮层中，水化作用较为明显，对太赫兹波的检测灵敏度也更高。因此有必要用一个模型对太赫兹波与皮肤组织的作用进行描述。2011 年 David B.Bennett 就建立了一个综合的皮肤分层模型用于反射式太赫兹波谱研究<sup>[31]</sup>。

图 2-3 中可见，水化作用近似只与皮肤厚度有关，因此可假设皮肤组织在 (x-y) 平面上时均一的，电介质函数只在 z 方向上变化，示意图如图 2-4 所示，共分为 M 层。对于一个沿 z 方向上传播的平面波可用麦克斯韦 (Maxwell) 方程描述为<sup>[31]</sup>：

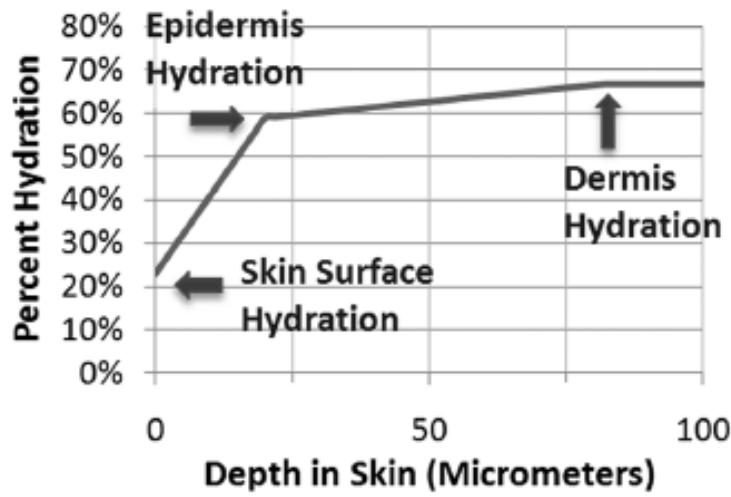


图 2-3 皮肤水含量分布

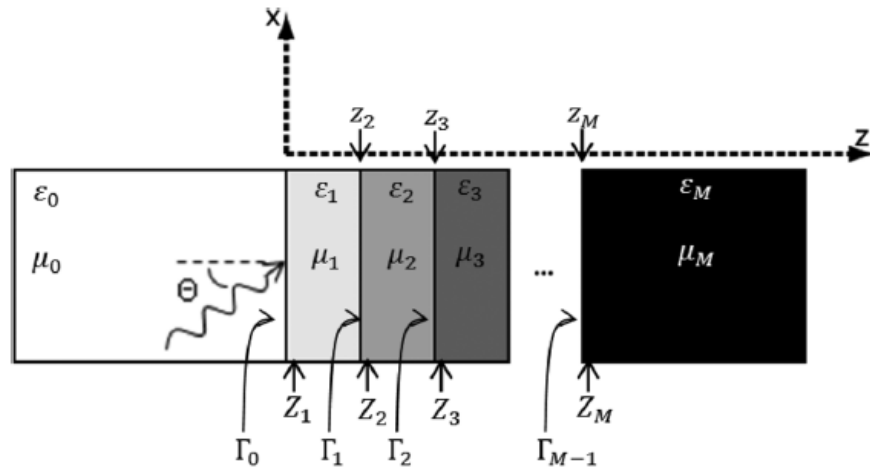


图 2-4 太赫兹波与皮肤作用的分层模型

$$E = E_0 e^{-j\omega\sqrt{\mu_0\epsilon_0}nz} = E_0 e^{-j\omega\sqrt{\mu_0\epsilon_0}n'z} e^{-\omega\sqrt{\mu_0\epsilon_0}n''z} \quad (2-1)$$

其中  $\epsilon$  代表介电常数， $\mu$  代表磁导率， $n$  为介质的复折射率，可写成：

$$n = \sqrt{\epsilon_r} = n' - jn'' \quad (2-2)$$

其中  $n''$  代表了介质的介电损耗<sup>[31]</sup>。

当 TE 或 TM 波以角度  $\theta$  入射到层叠的电介质表面时，每一层的电磁波的传播可用一个纵向的常量表达：

$$k_m = \omega \sqrt{\mu_0 \varepsilon_0} \sqrt{\varepsilon_m - \sin^2(\theta)} \quad (2-3)$$

其特征阻抗为：

$$\zeta_m^{te} = \frac{\omega \mu_m}{k_m}$$

$$\zeta_m^{tm} = \frac{k_m}{\omega \varepsilon_m}$$

假设平面内介质分层处电场和磁场都是连续的，如果分为  $M$  层，则从上表面的  $m$  层的阻抗可表示为：

$$Z_m = \zeta_m^{tm,te} \frac{Z_{m+1} + j \zeta_m^{tm,te} \tan(k_m t_m)}{\zeta_m^{tm,te} + j Z_{m+1} \tan(k_m t_m)} \quad (2-4)$$

其中  $Z_M = \zeta_M^{tm,te}$ 。这与传输线理论相类似，同时允许  $k_m$  为复数。另外各层的反射系数为：

$$\Gamma_0^{te,tm} = \zeta_0^{te,tm} \frac{Z_1 - \zeta_0^{te,tm}}{Z_1 + \zeta_0^{te,tm}} \quad (2-5)$$

最后要考虑的是皮肤组织表面粗糙造成的镜面反射的损耗，这一项可用瑞利（Rayleigh）粗糙度因子模拟：

$$\rho = e^{-\frac{1}{2} \left( \frac{4\pi\sigma_r \cos(\theta)}{\lambda} \right)^2} \quad (2-6)$$

其中  $\sigma_r$  为表面粗糙度的标准偏差。

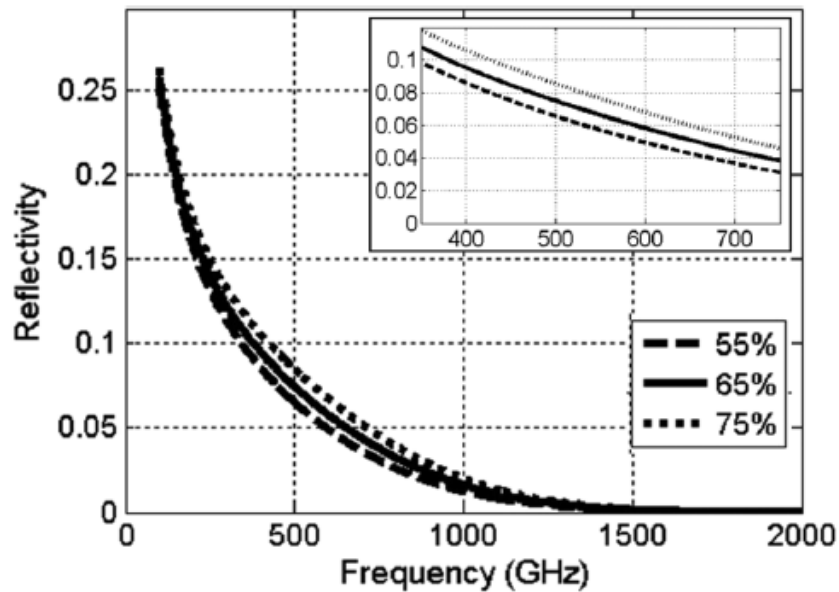


图 2-5 不同水化程度的表皮层与太赫兹波作用时反射率示意图

由图 2-5 可以看出，在大于 1THz 时，太赫兹波信号基本都被吸收，不利于成像，最好的成像波段为 0.4~0.7 THz<sup>[31]</sup>。至此，详细介绍了反射式下皮肤组织不同水化作用程度对太赫兹波吸收的影响，对开展反射式皮肤癌变组织太赫兹光谱成像研究奠定了理论基础。

## 2.3 不同水状态对太赫兹波吸收的影响

上节主要介绍了水化作用对太赫兹吸收的影响。实际上水的状态同样也会影响太赫兹的吸收，因为不同状态的水分子之间的化学键及距离不同。本节主要介绍气态水和液态水在宏观上所表现出来的对太赫兹吸收的影响。

### 2.3.1 气态水对太赫兹吸收的研究

水蒸气，以气态形式存在，具有太赫兹频段范围内的振动和转动模式。这些被水蒸气吸收的特定频率被称为水的吸收线或简称水线。图 2-6 展示了充含少量水蒸气的氮气和空气中的太赫兹吸收情况，图中可以看出虽然充的大量氮气削弱了水蒸气的影响，但是依然能够清晰的看出水蒸气的影响<sup>[1]</sup>。

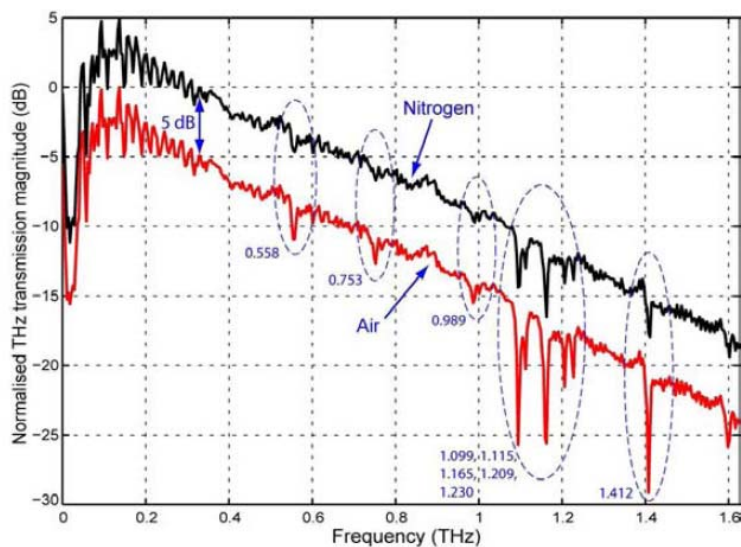


图 2-6 在太赫兹范围内的水蒸气线 (Nitrogen 代表充氮气, Air 代表空气)

### 2.3.2 液态水对太赫兹吸收的研究

与气态水不同, 液态水的行为与生物组织的反应行为类似, 因为目前为止只观测到了水分子整体对太赫兹的吸收响应。水分子的集体响应使测量信号严重衰减。图 2-7 (a) 展示了太赫兹信号在穿透 1mm 的水时强度下降的示意图。其中蓝色的曲线代表无水时的太赫兹信号, 红色曲线代表有水时。图 2-7 (b) 中红色曲线为 8mm 厚的聚乙烯对太赫兹的吸收情况。从图中可以看出, 除了有一定延迟以外, 聚乙烯对太赫兹的吸收较小<sup>[1]</sup>。

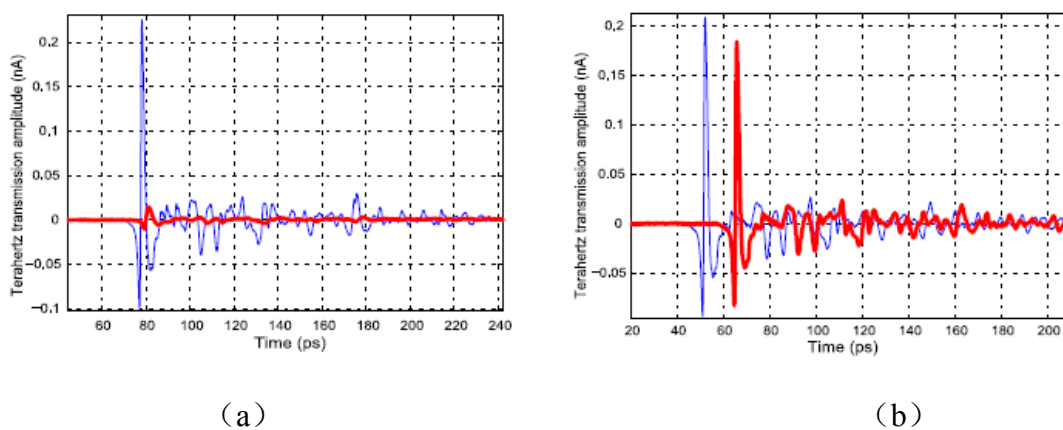


图 2-7 液态水对太赫兹吸收的影响

吸收系数用  $\alpha$  表示, 它代表穿透 1cm 的物质时信号的衰减程度, 比较水和聚乙烯的吸收系数曲线, 如图 2-8 所示, 可以看出水对太赫兹的吸收较为强烈。

因为水的典型吸收系数值在太赫兹高频领域大于  $100 \text{ cm}^{-1}$ ，因此水被认为对太赫兹使不透明的，而聚乙烯由于对多数范围内的太赫兹来说吸收系数都很小，因此被认为对太赫兹使透明的。图中■代表水的吸收系数，▲代表折射率<sup>[1]</sup>。

人体中的组织含有大量的水，因此新鲜的生物组织与液态水的吸收系数类似，对太赫兹来说是不透明的<sup>[1]</sup>。

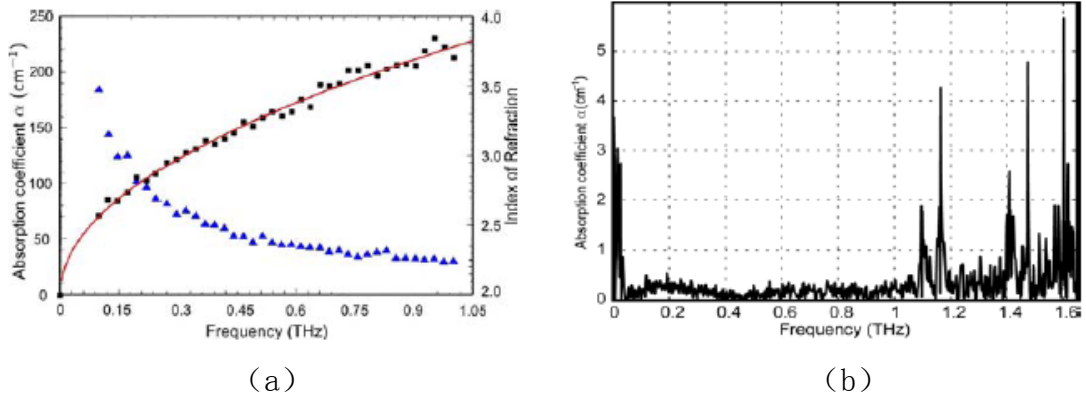


图 2-8 透明物质与不透明物质在太赫兹范围内的吸收系数比较

(a 为液态水, b 为聚乙烯聚合体)

### 2.3.3 液体水Debye模型

太赫兹波与皮肤组织作用的分层模型是一个综合了水化作用和其他效应的混合模型，计算较为复杂。如果只考虑液体水的作用则该模型可简化为 Debye 模型，即在时域里为大量指数式弛豫时间的总和，而在频域里是大量单极子的总和，即低通滤波器<sup>[32]</sup>。

$$\varepsilon_{\omega}(f) = \varepsilon_{\infty} + \sum_{k=1}^N \frac{\varepsilon_{k-1} - \varepsilon_k}{1 - j2\pi f / f_k} \quad f_k < f_{k+1} \quad (2-7)$$

$$\varepsilon_{\omega}(f) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\varepsilon_0 - \varepsilon_1}{1 - j2\pi f / f_1} + \frac{\varepsilon_1 - \varepsilon_{\infty}}{1 - j2\pi f / f_2} \quad (2-8)$$

公式 (2-7) 为 Debye 模型的通用表达式，但一般简化为公式 (2-8) 所示。公式中  $\varepsilon_{\infty}$  为直流介电常数， $f_{1,2}$  为不同弛豫时间下的截止频率， $\varepsilon_{0,1}$  为典型的介电特性。一些文献中的相关参数如表 2-1 所示，在本文第三章中将阐述石蜡封装的基底细胞癌样品的介电常数<sup>[32]</sup>。



表 2-1 Debye 模型参数

$\varepsilon_0$	$\varepsilon_1$	$\varepsilon_\infty$	$f_1(\text{GHz})$	$f_2(\text{GHz})$	参考文献
79.7	5.35	3.37	17.4	693.1	[33]
78.8	6.6	4.1	94.3	555.5	[34]
78.4	4.9	3.5	121.9	555.5	[35]
87.9	5.2	3.3	117.6	588.2	[36]

## 2.4 太赫兹波用于医学成像的原理

如前所述太赫兹光谱成像系统就探测结构来说分为透射式和反射式两种。二者的区别之一在于信号提取方式有所不同，本课题需要进行太赫兹光谱成像研究，有必要系统的阐述二者提取信号的方法。首先讲解透射式信号提取方法，获得了不同参照物下的处理方法，然后推导反射式信号提取方法，由透射式过渡到考虑多重反射的情况，引入了一种“基线测量法”。

### 2.4.1 透射式信号提取方法

透射式实验直接获取的是太赫兹时域光谱，经过傅里叶变换后可变为频域信号。时域成像的方式主要有两种：一种是振幅成像，和样品的厚度和吸收系数密切相关；另一种是相位成像，主要和样品的折射率相关。本小节主要是介绍如何提取透射式的光学参数。

（一）以相同材料样品作为参考

假设实验探测到的太赫兹信号的时域波形强度为  $E_0(t)$ ，经过傅里叶变换后为  $E_0(\omega)$ <sup>[37]</sup>，即

$$F[E_0(t)] = E_0(\omega) = A_0(\omega)e^{i\phi_0(\omega)} \quad (2-9)$$

其中  $A_0(\omega)$  代表太赫兹波的振幅， $\phi_0(\omega)$  代表太赫兹波的相位<sup>[37]</sup>。透过样品时，太赫兹波的透射光谱为<sup>[37]</sup>：

$$E(\omega) = A(\omega)e^{i\phi(\omega)} = A_0(\omega)e^{i\phi_0(\omega)}t_{12}t_{21}e^{-\alpha(\omega)D}e^{i\frac{2\pi}{\lambda}(n-1)D} \quad (2-10)$$

其中，定义  $t_{12}$  为太赫兹波从空气透射到样品界面时的透过系数，而  $t_{21}$  为从样品透射出空气时的透过系数， $\alpha$  为样品的吸收系数<sup>[37]</sup>。如下所示：

$$t_{12} = \frac{2}{1 + (n - i\kappa)} \quad (2-11)$$

$$t_{21} = \frac{2(n - i\kappa)}{n - i\kappa + 1} \quad (2-12)$$

其中  $\kappa$  为样品负折射率的虚部，定义为消光系数，其值为： $\kappa = \alpha c / \omega$ ，代表电磁波在传播时的损耗<sup>[37]</sup>。 $D_1$  和  $D_2$  为相同材料不同厚度的样品，将二者带入公式 (2-10)，可得到<sup>[37]</sup>：

$$\alpha(\omega) = \ln \frac{A_1(\omega)}{A_2(\omega)} / (D_2 - D_1) \quad (2-13)$$

$$n(\omega) = \frac{\phi_1(\omega) - \phi_2(\omega)}{D_1 - D_2} \cdot \frac{\lambda}{2\pi} + 1 \quad (2-14)$$

通过对样品不同位置扫描确定每一点的吸收系数和折射率，就可以进行成像。这些参数都反应了不同物质的不同特性<sup>[37]</sup>。

#### (二) 以空气作为参考

以空气为参考时，假设样品厚度为  $D$ ，并将其置于介质 1 和 3 中间。试验中介质可以是石蜡。如图 2-9 所示。

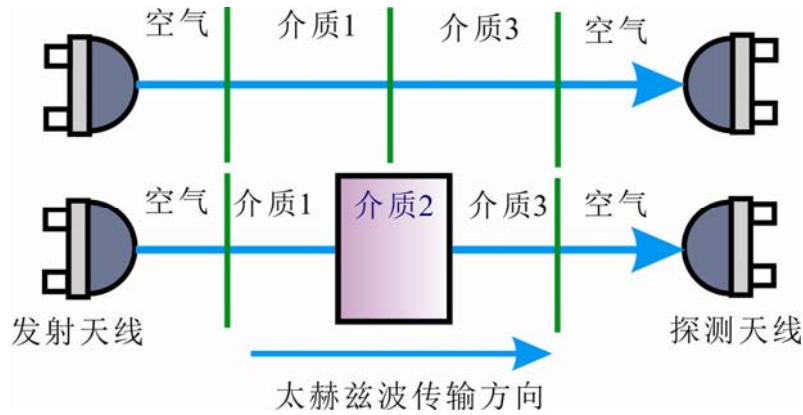


图 2-9 太赫兹传播示意图（上图为无样品时，下图为有样品时）

假设太赫兹波为平面波，与样品成  $90^\circ$  入射，样品厚度为  $D$ ，整体基底厚度为  $L$ ，振幅和相位发生变化，可得到传输因子<sup>[38]</sup>：

$$p(\omega, D) = e^{\left( \frac{-jn(\omega)\omega D}{c} \right)} \quad (2-15)$$

因此太赫兹波通过样品后：

$$E_{sam}(\omega) = E_{in}(\omega)t_{12}(\omega)t_{23}(\omega)t_{31}(\omega)P_2(\omega, (L-D))p_3(\omega, D) \quad (2-16)$$

$$E_{ref}(\omega) = E_{in}(\omega)t_{12}(\omega)t_{21}(\omega)p_2(\omega, L) \quad (2-17)$$

其中  $t_{12}$  为从介质 1 到介质 2 的透射系数,  $t_{23}$  为从介质 2 到介质 3 的透射系数。当  $\kappa_3(\omega)/n_3(\omega) \ll 1$  时 ( $n_3(\omega)$  为样品的折射率), 即对太赫兹吸收较弱情况下, 相位和幅值可表示为<sup>[38]</sup>:

$$\phi(\omega) = \frac{[n_3(\omega) - 1]\omega D}{c} \quad (2-18)$$

$$\rho(\omega) = \frac{4n_3(\omega)}{[n_3^2(\omega) + 1]} e^{-k_3(\omega)D\omega/c} \quad (2-19)$$

实验中可以采集到幅值和相位, 经过变换后可得到两个重要的参数: 折射率和消光系数<sup>[38]</sup>:

$$n_3(\omega) = \frac{\phi(\omega)c}{\omega D} + 1 \quad (2-20)$$

$$k_3(\omega) = \frac{-\ln(\rho(\omega)) \frac{[n_3(\omega) + 1]^2}{4n_3(\omega)} c}{\omega D} \quad (2-21)$$

#### 2.4.2 反射式信号提取方法

在利用反射探测方式时, 我们主要考虑了两种情况。一种是太赫兹探测波直接作用于生物组织样品, 探测信号由样品直接反射至探测器, 这时也要考虑透射信号的损失。另一种是, 将需探测的生物组织置于石英玻璃上, 反射探测信号经过了样品和石英以及石英和空气的界面, 这时就需要考虑多重反射。

##### (1) 太赫兹与生物组织直接作用

当太赫兹光子与生物材料相互作用时, 一部分光子在边界上发生了反射, 剩余的光子则透过了材料, 如图 2-10 所示。假设入射太赫兹的强度为  $\Phi_0$  ( $Wm^{-2}$ ), 则透过率可表示为  $T = 1 - R_s$ , 其中  $R_s$  为反射率<sup>[32]</sup>。

两个因素直接导致了在作用面的反射损耗: 一是入射角度  $\theta_1$ ; 二是在作用面处空气的折射率  $n_1$  与样品组织的折射率  $n_2$  不匹配。由菲涅尔定律得<sup>[32]</sup>:

$$n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2 \quad (2-22)$$

其中：  $n_1 \approx 1$ ，  $n_2$  为样品组织的折射率，  $\theta_2$  为折射角。忽略极化作用，反射率可近似表示为菲涅尔关系<sup>[32]</sup>：

$$R_s = \frac{1}{2} \left( \frac{\tan^2(\theta_1 - \theta_2)}{\tan^2(\theta_1 + \theta_2)} + \frac{\sin^2(\theta_1 - \theta_2)}{\sin^2(\theta_1 + \theta_2)} \right) \quad (2-23)$$

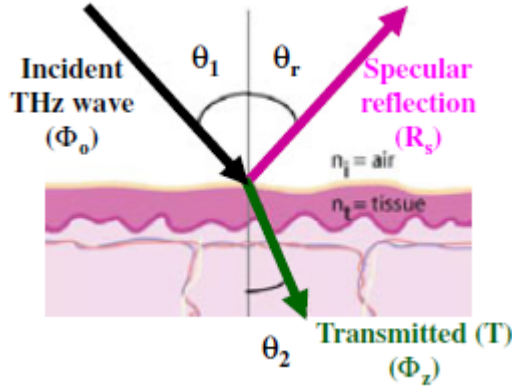


图 2-10 太赫兹与生物组织作用的示意图

图 2-11 反映了入射角  $\theta_1$  与反射率的关系，由图可知，当入射角大于  $60^\circ$  时，反射率近似于指数增长。正入射时，公式 (2-23) 简化为公式 (2-24)<sup>[32]</sup>。

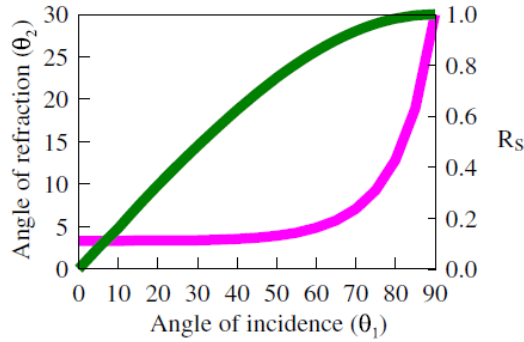


图 2-11 入射角与反射率的关系

$$R_s = \left( \frac{n_1 - n_2}{n_1 + n_2} \right)^2 \quad (2-24)$$

组织的折射率与反射率的关系如图 2-12 所示。数据表明反射率与组织折射率成正相关的关系<sup>[32]</sup>。

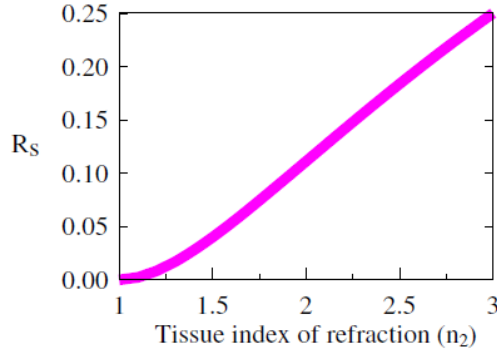


图 2-12 样品组织的折射率与反射率的关系图

确定  $R_s$  以后，透射率  $T$  可由朗伯-比尔定律得到：

$$T = \frac{\Phi_z}{\Phi_0} = e^{(-\mu_a z)} \quad (2-25)$$

其中  $\Phi_0$  ( $Wm^{-2}$ ) 为入射的太赫兹强度， $\Phi_z$  ( $Wm^{-2}$ ) 为在样品组织中穿过长度  $z$  后的强度。 $\mu_a$  为样品组织的吸收系数，单位为  $cm^{-1}$ ，定义为一个光子经过每单位长度被吸收的概率。 $\mu_a$  的倒数代表平均的吸收长度或者穿透深度  $\delta(m)$ ，其值为光强度降至入射光强的  $1/e$ ，或者接近 37% 时对应的深度<sup>[32]</sup>。

除了透射的吸收以外，生物组织的散射特性也影响了光子的空间分布。散射来源于组织折射率的空间变化，细胞外的成分以及细胞本身。其中起到主要作用的是与入射光波长相似的分子结构。因此，生物组织的散射作用在可见光和近红外波段很常见，在长波段作用较弱。特别是在太赫兹波段，其波长比多数生物分子结构大很多数量级从而使散射作用更为微弱。因此，太赫兹波与生物组织作用主要考虑反射和透射<sup>[32]</sup>。

#### (2) 生物组织置于石英窗上（考虑多重反射）

在太赫兹频段石英的吸收率很小因此常被作为反射式太赫兹成像系统样品的盛放装置，如图 2-13 所示，入射的角度为  $30^\circ$ ，样品置于石英窗上<sup>[28]</sup>。

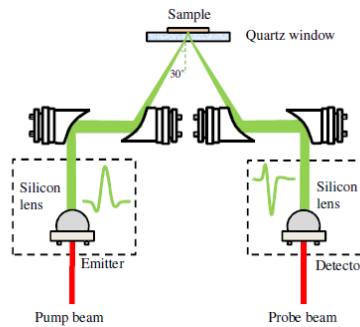


图 2-13 反射式太赫兹成像系统

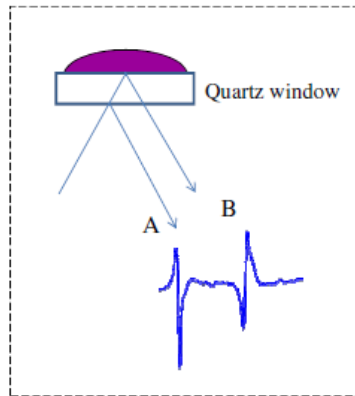


图 2-14 太赫兹与生物组织作用的反射图

图 2-14 展示的是样品放置的细节图。图中可以看出，有两类反射。一类是经过石英在样品与石英界面发生的反射，如图中 B 所示，此为测量主要的反射信号；另一类是直接在石英与空气表面发生的反射，如图中 A 所示。该反射信号在定时选通探测时常被忽略，但它却是一个持久的、能妨碍样品探测的信号。为了消除反射信号 A 的影响，可采用基线测量法，如图 2-15 所示，由 a) 至 d)，石英上层分别为空气，石英，水和样品<sup>[28]</sup>。

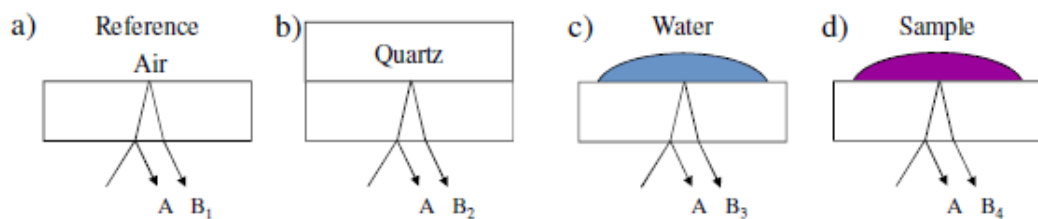


图 2-15 多界面反射示意图

在图 2-15 (b) 中，石英片的规格是一样的，原则上在接触界面上应该没有反射信号。而实际上由于二者之间存在微小的空隙所以仍然有反射信号  $B_2$  存在。很容易想到用一种折射率匹配的液体填充在界面处已挤压出空气，但不能同时保证该液体的吸收系数与石英晶体一样。因此实际上这种方法并不可行<sup>[28]</sup>。

为了达到通过反射光谱的成像获得准确的样品特性的目的，我们有必要对基线进行准确可靠的测量。基于此本文介绍了一种“基线测量法”<sup>[28]</sup>。在此我们选择水作为基线物质。因为水与石英的光学性质匹配较好。通过比较仿真与测量的反射信号可以确定震荡效应，从而更精确的得到样品的光学特性<sup>[28]</sup>。

首先分别记把石英/空气和石英/水界面处的时域反射信号为  $E_{ari}^{meas}$  和  $E_{water}^{meas}$  (如

图 2-15 中  $B_1$  和  $B_3$  所示)。测量到的电场实际上包含从基线反射的信号, 即<sup>[28]</sup>:

$$E_{air}^{meas}(t) = E_{ari}(t) + E_{baseline}(t) \quad (2-26)$$

$$E_{water}^{meas}(t) = E_{water}(t) + E_{baseline}(t) \quad (2-27)$$

其中  $E_{ari}(t)$  和  $E_{water}(t)$  分别为在石英/空气和石英/水界面处的实际反射信号, 经过傅里叶变换后分别为  $E_{ari}(\omega)$  和  $E_{water}(\omega)$ <sup>[28]</sup>。

对于实际的反射信号, 假设以 s 分量考虑, 可以用菲涅尔方程来确定频域的光学性质的比率  $M$ <sup>[28]</sup>。

$$M = \frac{E_{water}(\omega)}{E_{air}(\omega)} = \frac{(\tilde{k}_{quartz} \cos \theta_{quartz} - \tilde{k}_{water} \cos \theta_{water}) (\tilde{k}_{quartz} \cos \theta_{quartz} + \tilde{k}_{air} \cos \theta_{air})}{(\tilde{k}_{quartz} \cos \theta_{quartz} + \tilde{k}_{water} \cos \theta_{water}) (\tilde{k}_{quartz} \cos \theta_{quartz} - \tilde{k}_{air} \cos \theta_{air})} \quad (2-28)$$

其中  $\tilde{k} = \frac{\omega}{c} n(\omega) - \frac{i}{2} \alpha(\omega)$ , 为包含折射率  $n$  和吸收系数  $\alpha$  的负折射率, 在空气和水界面处的反射角分别为  $\theta_{air}$  和  $\theta_{quartz}$ 。 $\tilde{k}_{air}$  和  $\theta_{air}$  的值为已知。测量的数据用于计算  $\tilde{k}_{quartz}$  和  $\tilde{k}_{water}$ 。 $\theta_{quartz}$  和  $\theta_{water}$  可以从斯涅耳定律中得到, 即<sup>[28]</sup>:

$$n_{quartz} \sin \theta_{quartz} = n_{air} \sin \theta_{air} = n_{water} \sin \theta_{water} \quad (2-29)$$

由公式 (2-26) ~ (2-28) 可以得到  $E_{baseline}(\omega)$ :

$$E_{baseline}(\omega) = \frac{E_{water}^{meas}(\omega) - M \cdot E_{air}^{meas}(\omega)}{1 - M} \quad (2-30)$$

其中  $E_{water}^{meas}(\omega)$  和  $E_{air}^{meas}(\omega)$  分别为  $E_{water}^{meas}(t)$  和  $E_{air}^{meas}(t)$  的傅里叶变换。通过对公式 (2-30) 的反傅里叶变换可得到  $E_{baseline}(t)$ , 因此实际的反射信号为<sup>[28]</sup>:

$$E(t) = E^{meas}(t) - E_{baseline}(t) \quad (2-31)$$

对于反射式太赫兹成像系统要综合考虑样品的特性, 反射角度以及装置操作的可行性。以上对角度的选择以及信号处理做了初步的分析。对于实际的系统可能还要进行修正<sup>[28]</sup>。

## 2.5 本章小结

本章主要介绍了太赫兹波与皮肤组织作用机理,着重分析了水化作用对二者作用的影响。首先从认识最大的生物器官—皮肤开始,同时也是本课题的研究对象,介绍了皮肤的组成和各部分作用,尤其表皮层是基底细胞癌的病变层。其次介绍了太赫兹波与皮肤组织作用的分层模型,以水化作用为主,该模型把皮肤分成若干层,并假设每一层的界面处电磁波的传播都是连续的,通过反射式测量法,得出在 0.3~0.7 THz 时提取反射信号衰减最小,效果最好。其次介绍了气态水和液态水对太赫兹吸收的影响,梳理了太赫兹波在气态水中的 9 个吸收峰,并简化了分层模型,介绍了只考虑液体水作用的 Debye 模型。最后介绍了太赫兹波用于医学成像的原理,主要是推导了信号提取方法,从透射式和反射式两个角度予以展开,透射式主要考虑样品不同厚度对太赫兹波信号提取的影响,反射式则介绍了一种“基线测量法”,最大限度的消除了“多次反射”。

本章为理论推导部分,为下述章节的实验和分析提供了理论基础。



### 第三章 透射式太赫兹光谱的病理学分析与成像界面设计

透射式太赫兹时域光谱系统是应用较早，技术较为成熟的系统之一。常见的有两种激发太赫兹产生和探测的方式：光电导开关和光学整流效应。光电导开关方法产生的太赫兹波能量高，频率低。而飞秒激光产生的方法频率范围大，脉宽窄，功率高，在太赫兹光谱和成像领域研究较为广泛和成熟。本课题所采用的即为基于光电导的太赫兹时域光谱系统。本章将简要介绍系统组成，各部分功能，癌变组织的太赫兹图像获取方法以及病理学解读及 Debye 模型的验证，最后介绍运用 Matlab 和 LabVIEW 混合编程设计成像界面的实现方法。

#### 3.1 光电导太赫兹时域光谱系统介绍

本文实验所用的装置如图 3-1 所示，为天津大学太赫兹中心自行搭建的光电导式 THz-TDS 系统<sup>[39]</sup>。光源采用自锁模掺钛蓝宝石激光器，中心波长为 800nm，脉冲宽度为 20fs，重复频率为 82MHz<sup>[39]</sup>。飞秒激光器发射的激光脉冲被分束器分成两束，一束为抽运光经过载波器和硅透镜后照射到光电导天线上，产生太赫兹波<sup>[39]</sup>。在经过四个离轴抛物面镜所构成的 8F 系统后传送到第二个硅透镜。其中斩波器的调制频率为 70 Hz<sup>[39]</sup>。另一束为探测光经过光学延迟系统聚焦到太赫兹探测天线上，即抽运光和探测光交汇后同轴通过光电导探测天线<sup>[39]</sup>。这样携带样品信息的信号经过电流放大器、锁相放大器后进入数据采集系统进行采集处理，上位机采用 LabVIEW 软件进行时域和频域的实时采集和显示<sup>[39]</sup>。

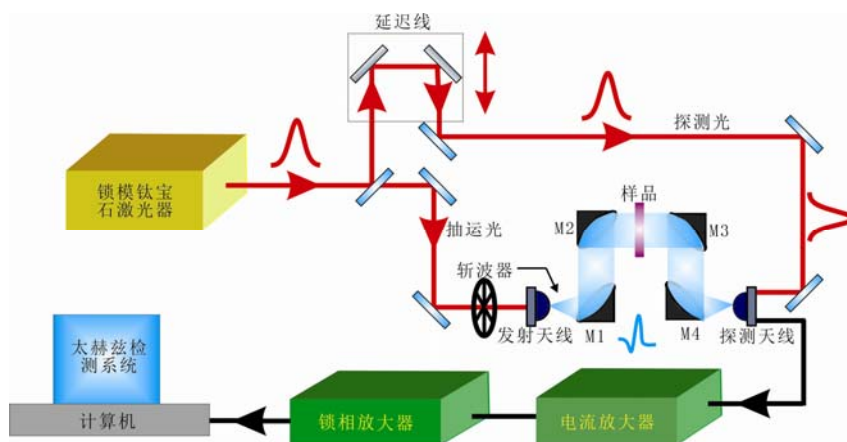


图 3-1 光电导开关太赫兹时域光谱系统

### 3.1.1 关键器件介绍

#### 飞秒激光器

飞秒激光器如图 3-2 所示，为具有脉冲中心频率选择锁定功能的自锁模掺钛激光器，为了满足实验探测要求，该激光器的参数为：中心波长 800nm，重复频率 82MHz，脉冲宽度 20fs，脉冲间隔 12ns<sup>[39]</sup>。



图 3-2 自锁模飞秒激光器

#### 光学延迟线

光学延迟线如图 3-3 所示，作用是确保被测太赫兹波与探测光之间有个可以控制的时间延迟；该装置配合一个马达，可实现精确的移动，同时该速度和步长可由计算机控制<sup>[39]</sup>。



图 3-3 光学延迟线

### 电流放大器

由于采集到的太赫兹信号较为微弱，因此需要一个电流放大器进行前端放大，本系统采用德国生产的 HMS Elektronik Model 564，如图 3-4 所示，增益为  $10^7$ 。图 3-5 展示了该电流放大器的参数，包括输入范围，噪声容限等<sup>[39]</sup>。



图 3-4 电流放大器

**MODEL 564 CURRENT PREAMPLIFIER**

RANGE (Low Noise) A/V	Peak Full Scale Input	3 dB Frequency	Open Circuit Input Noise @ 1kHz A/ $\sqrt{\text{Hz}}$
$10^{-8}$	100 nA	3 kHz	$1.3 \times 10^{-14}$
$10^{-7}$	1 $\mu\text{A}$	20 kHz	$4.1 \times 10^{-14}$
$10^{-6}$	10 $\mu\text{A}$	150 kHz	$1.3 \times 10^{-13}$
$10^{-5}$	100 $\mu\text{A}$	200 kHz	$6 \times 10^{-13}$
$10^{-4}$	1 mA	250 kHz	$4 \times 10^{-12}$
RANGE (High Speed) A/V			
$10^{-10}$	1 nA	3 kHz	$1.3 \times 10^{-14}$
$10^{-9}$	10 nA	20 kHz	$4.1 \times 10^{-14}$
$10^{-8}$	100 nA	150 kHz	$1.3 \times 10^{-13}$
$10^{-7}$	1 $\mu\text{A}$	200 kHz	$5 \times 10^{-13}$
$10^{-6}$	10 $\mu\text{A}$	250 kHz	$3 \times 10^{-12}$

图 3-5 电流放大器参数表

### 锁相放大器与斩波器

锁相放大器和连接的斩波器的作用在于进一步放大太赫兹信号，最大限度的抑制噪声，主要由信号通道、参考通道、相敏检波通道和低通滤波器组成<sup>[39]</sup>，如图 3-6 所示。其中相敏检波模块相当于一个乘法器，将被测信号和参考信号进行卷积处理，提取出与参考信号同频率的被测信号，实现最大限度的消除噪声。实物图如图 3-7 所示。

实验中设置斩波器的频率为 370 Hz，主要是考虑最大限度的消除环境背景噪声，通过斩波器的调制，提供参考信号。

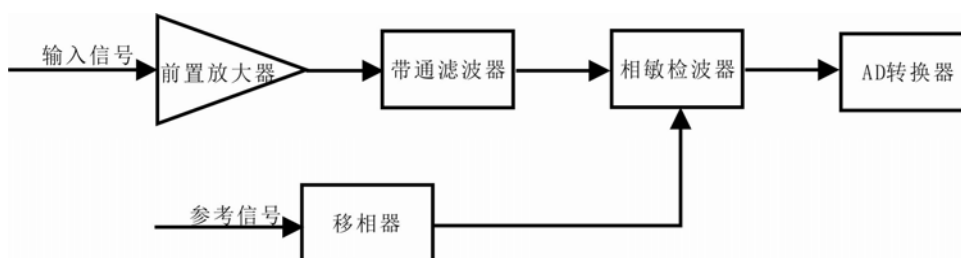


图 3-6 锁相放大器工作原理示意图



图 3-7 锁相放大器和斩波器实物图

### 3.1.2 光学传输系统

不同光学系统的设计影响着太赫兹波的质量，在太赫兹时域光谱系统中最常用的是 4F 系统和 8F 系统。其中 4F 系统束腰光斑直径最小为 25mm，不满足扫描生物组织的需要<sup>[39]</sup>，因此试验中搭建的是 8F 系统，如图 3-8 所示。

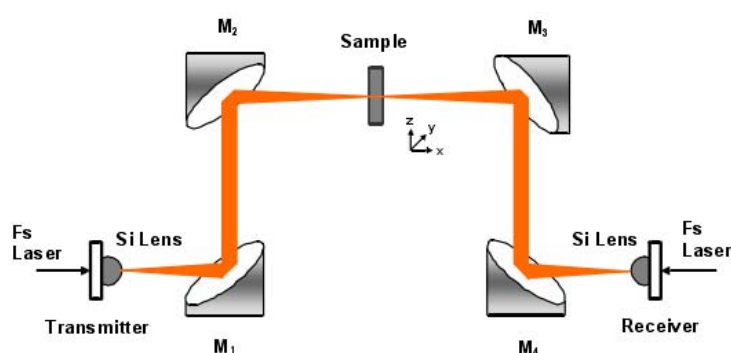


图 3-8 8F 光学传输系统

几何光路部分由 4 个离轴抛物面镜组成，根据高斯光束聚焦和准直原理计算出发射器到  $M_1$  的距离为 101.6mm， $M_1$  到  $M_2$  的距离为 152.4mm， $M_2$  到  $M_3$  的距离是 101.6mm， $M_3$  到  $M_4$  的距离是 152.4mm， $M_4$  到接收器之间的距离是

101.6mm。 $M_2$ 和 $M_3$ 之间的束腰直径为3.5mm，远远小于4F系统中的25mm，适合生物组织的探测，而且该系统布局紧凑，有利用小型化和仪器化<sup>[39]</sup>。

### 3.2 样品制备与实验过程

透射式实验采用的是实验室自行搭建的太赫兹时域光谱系统，在太赫兹中心进行。实验中实验室风机运转并在装置内通干燥空气，最大限度的保证环境中的水对太赫兹的吸收影响最小<sup>[38]</sup>。

实验样品分为两类：石蜡封装的基底细胞癌组织和新鲜组织。其中石蜡封装的样品制备过程较为复杂。新鲜的癌变组织为未经过任何处理的样品，最大程度的接近了未来的临床研究。限于篇幅，本节只介绍一种石蜡封装的基底细胞癌组织。

该研究对象由天津医科大学附属肿瘤医院提供。选用石蜡包埋的原因在于便于组织的切片和保存，同时由于石蜡是非极性物质，太赫兹波的透过率极高，对样品探测的影响可以忽略<sup>[38]</sup>。



图 3-9 石蜡封装的基底细胞癌组织

本实验样品制备过程为：1) 固定，使用10%的甲醛溶液固定，目的是保持细胞、组织的固有形态，避免组织自溶、腐烂等；2) 水洗，用流水冲洗已经固定的组织块30分钟；3) 脱水处理，使用梯度乙醇溶液逐级脱水处理。4) 透明，将样品置于二甲苯溶液中进行透明。5) 浸蜡，将样品置于45~50℃的熔蜡中1小时以上；6) 包埋并用刀片切除组织周围过多的石蜡<sup>[38]</sup>。图3-9中为经过上述处理的基底细胞癌组织蜡块。切片时切片的组织厚度为0.5mm，石蜡规格为20mm×15mm×3mm。肉眼观切面呈灰色、质硬，边界尚清<sup>[38]</sup>。



### 3.3 图像重构与病理学分析

#### 3.3.1 实验数据处理

实验获得的数据包含了透过样品的太赫兹强度和相位的信息，这与样品的空间密度分布、折射率、组成成分密切相关<sup>[19]</sup>。数据处理部分在 Original8.5 软件中进行，主要是为了得到癌变区域和非癌变区域的谱线和图像以便比较。将时域和频域的信号分别取平均值计算癌变区域和非癌变区域的透过率和吸收系数，如图 3-10 所示，其中透过率的计算方法为透过样品的频域信号与透过石蜡的参考信号做比值，吸收系数的计算方法已在第二章中详述。在图 (a) 中癌变组织和健康组织的透过率随着频率增加呈现下降趋势，其中癌变区域的透过率最低，综合考虑系统频率宽度和有效性，在 1.0~1.3 THz 时二者透过率对比明显，如绿色框中所示。图 (b) 是吸收系数曲线，随着频率增加，癌变组织和健康组织的吸收系数均为增加趋势，其中癌变组织的吸收系数与同频率下健康组织相比较大，在 1.1~1.4 THz 时效果明显，如蓝色框中所示。

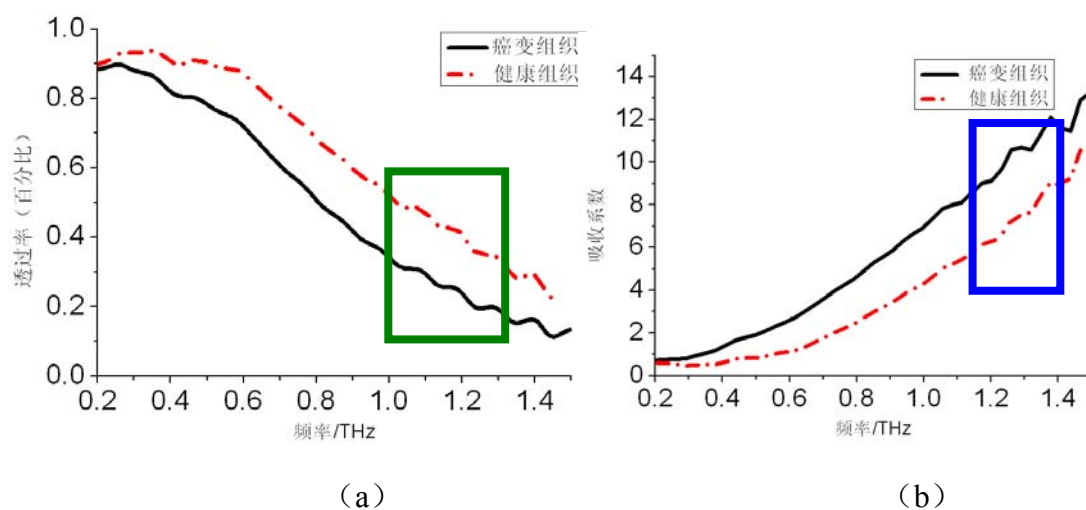


图 3-10 样品的透过率和吸收系数谱线

#### 3.3.2 图像重构

图 3-11 展示了样品的太赫兹图像，透过率与吸收系数的谱线分别如图 3-10 (a)，(b) 所示。癌变组织和正常组织的透过率和吸收系数曲线具有差异。可以看出在 1.1~1.3 THz 时纵坐标幅值差异较大且稳定。选择 1.3 THz 的吸收系数进行成像，如图 3-11 所示。图中暗红色对应癌变区域，表明吸收系数较大，透过率较低。黄色和橙色区域对应正常组织，吸收系数较小，透过率较高。右侧垂

直色标尺由下到上分别对应吸收系数由小到大，透过率由高到低。图中颜色的渐变代表细胞密度或大分子含量等数量的不同。该图与经过 HE 染色的组织吻合较好。癌变组织和正常组织的病理图片分别如图 3-12 (a) 和 (b) 所示。

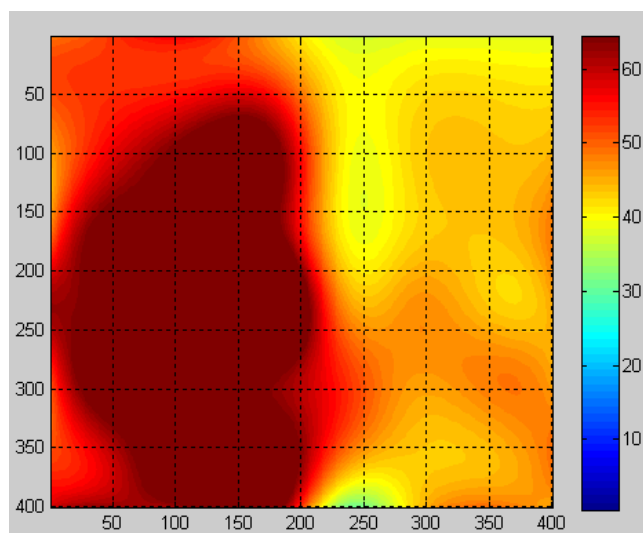


图 3-11 太赫兹图像重构

### 3.3.3 基于病理学的太赫兹图像分析

组织病理学是肿瘤诊断的“金标准”，但有时病理诊断需借助经验判断及主观认识，有一定的偏差。因此如果对太赫兹光谱找到病理学依据，那么结合二者的诊断既减少了主观经验判断带来的偏差，又可使患者免于活体组织病理检查的创伤。

从细胞生物学角度讲，癌变细胞新陈代谢旺盛，细胞器较多，DNA 和 RNA 的含量也较正常组织较多。在 1986 年 Wittlin 等人就研究发现 Li-DNA 在 1.35 THz，Na-DNA 在 1.23 THz 具有包括低频模式在内的 5 种振动模式，这与本研究所选的成像频率 1.30 THz 较为接近<sup>[40]</sup>。2008 年 Li 等人通过分子动力学的模拟证实了 DNA 双链中存在着大量的活跃的低频声子模式<sup>[41]</sup>。可见癌变组织中 DNA 不但数量多而且频繁发生结构的变化，在这个过程中对太赫兹波的吸收较多。另外比较图 3-12 可看出癌变组织真皮内有基底样细胞团块，细胞密度较大且蛋白质含量较高进一步加剧了对太赫兹波的吸收。

从病理及病理生理学角度讲，细胞癌变表现为细胞的异常增殖，需要物质基础，细胞的代谢速度加快，细胞器含量增加，细胞内外物质交流速度加快，并造成周围组织的挤压、缺血、坏死、水肿、出血、炎症等，在断层扫描成像和核磁共振成像方面可以得到体现<sup>[42-43]</sup>。早在 1989 年 Martin 等人就证实了水在 0.2~

1.45 THz 范围内存在 9 个吸收峰<sup>[44]</sup>。2002 和 2003 年 Woodward 等人研究了水含量在基底细胞癌中的影响，并指出太赫兹光谱的依据是水含量的不同<sup>[20,25,45]</sup>。从此研究癌变组织的太赫兹光谱多数是在讨论水含量差异。随着太赫兹产生和探测技术的发展以及太赫兹与生物组织作用机理的研究的深入，可以对表层的现象进行更为微观的解释。水含量对太赫兹的影响实际上是水分子与生物大分子的水化作用造成的。太赫兹频段包含了水分子从纳秒级到皮秒级的微观的聚合运动。水分子之间以氢键相连，因此生物大分子（糖类、蛋白质等）与水结合时，在溶剂化的过程中破坏了原来的水网络结构，在其周围形成一定的水分子层，称为水化作用。内外层的水分子不断的进行交换，氢键也相应的重排。这个过程中需要的能量正位于太赫兹波段，因此对太赫兹的吸收较为强烈<sup>[46-47]</sup>。

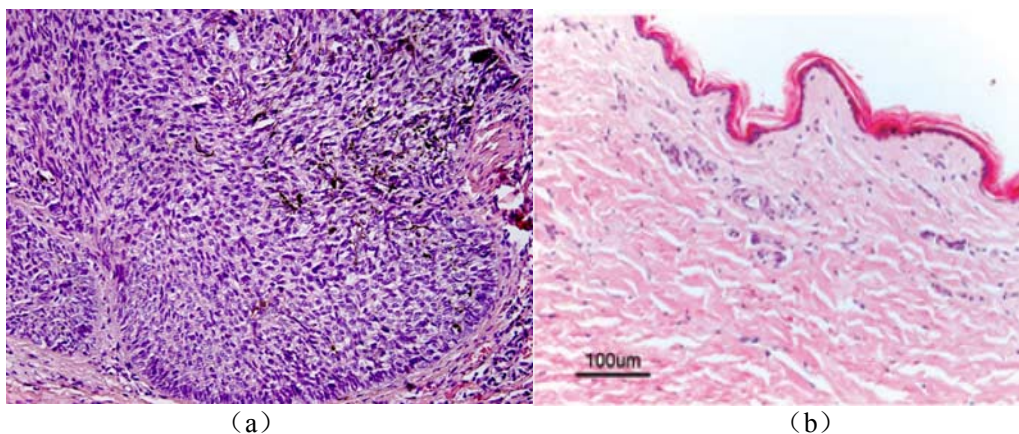


图 3-12 癌变组织 (a) 和健康组织 (b) 病理图

### 3.4 Debye模型验证

除了进行成像研究以外，我们也进行了癌变组织和健康组织中水的研究，得到了两种组织的复介电常数。实验样品如图 3-9 所示，共扫描 32 个点，其中癌变区域和健康区域各 16 个。

两种组织复介电常数如图 3-13 所示，其中纵坐标中“Dielectric Real Part”代表实部，“Dielectric Imaginary Part”代表虚部，曲线中“cancer”代表癌变组织，“normal”代表健康组织。图中可以看出癌变区域和健康区域介电常数的实部和虚部区分较为明显，其中实部在 0.8 THz 时曲线有交叉，后又分开。而虚部随频率增加曲线成上升趋势，在 0.8~1.4 THz 之间区别较为明显。可见，该方法能适用于癌变和健康区域的区分，对于新鲜样品，由于自由水含量较大，还需要进一步的处理。



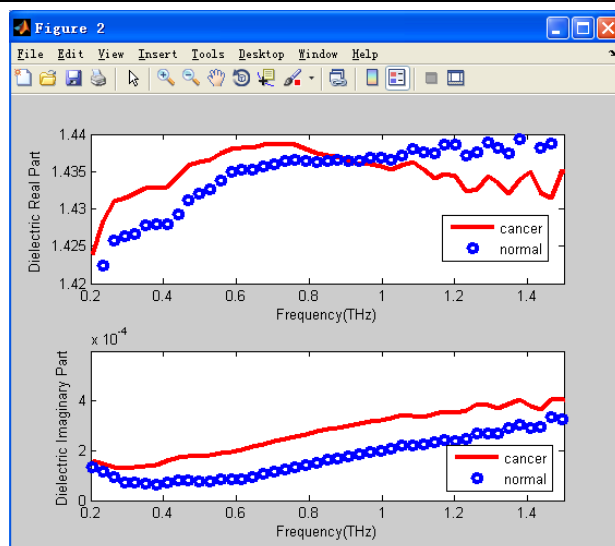


图 3-13 癌变组织和健康组织介电常数的实部与虚部

### 3.5 成像界面设计

太赫兹图像重构的方法有很多种，主要分为两大类：时域成像和频域成像，时域成像又包括最大值、最小值、峰峰值和延迟时间成像；频域成像包括吸收系数成像，最大值成像等。每一种成像方法反应样品的不同特性。因此有必要建立一个成像系统，分析比较样品在不同频率点，不同方法下成像的特点。基于此，本课题研究出一种成像系统，包括吸收系数成像，频谱最大值成像，时域峰峰值成像和时域峰值位置成像。本节主要介绍该系统实现方法<sup>[48]</sup>。

该系统所用的软件为 MATLAB 和 LabVIEW。其中 MATLAB 具有强大的计算、仿真和绘图功能，为用户提供了多种工具箱，包含信号处理，图像处理和仿真等，但它在界面开发、仪器连接控制等方面远不如 LabVIEW<sup>[48]</sup>。因此考虑到将两者结合起来编程，充分利用两种语言的优势，方便的解决数据处理和界面显示的问题。

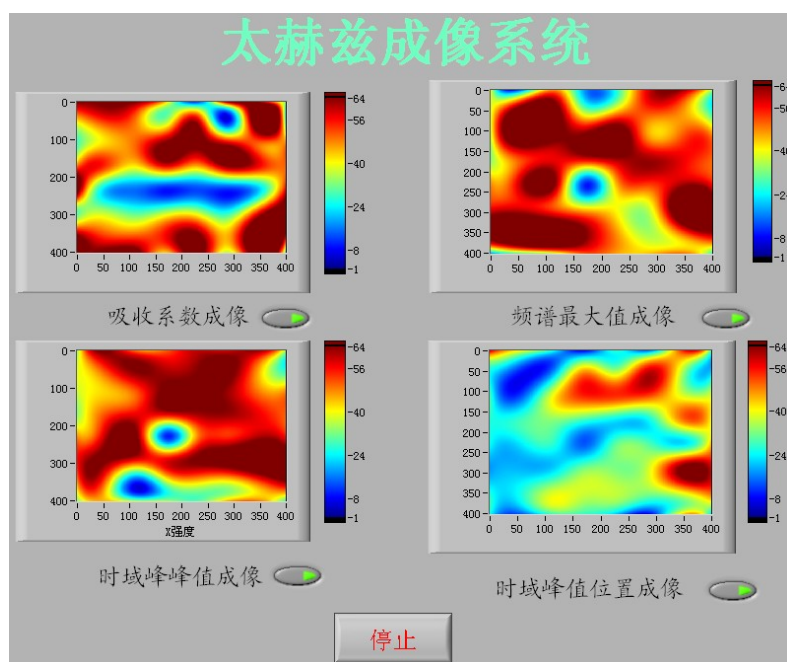


图 3-14 成像系统主界面

成像系统的界面如图 3-14 所示。目前软件尚不支持数据处理功能，只能实现不同方法的成像。同时会启动 MATLAB 画图程序动态依次显示四个图形。

实现方法主要是使用 LabVIEW 中的 MathScript，它是 LabVIEW 8 以后版本推出的面向数学的文本编程语言，可以用于编写函数和脚本的文本语言，同时带有交互式的窗口和可编程的接口，因此可在节点中使用。主要有两种方法<sup>[48]</sup>：

1) 使用 LabVIEW MathScript 窗口。通过交互式窗口，可以向 MATLAB 一样执行命令、编译运行 .m 脚本文件、查看运行结果等<sup>[48]</sup>。

2) 在图形程序框中使用 MathScript 节点<sup>[48]</sup>。

本系统实现使用第 2) 中方法。即首先编写 MATLAB 程序，然后嵌入节点中，在加上连接方式，使二者合二为一。

(1) 在 VI 中添加 LabVIEW MathScript 节点<sup>[48]</sup>：

- ① 在程序框图上放置一个 MathScript 节点<sup>[48]</sup>。
- ② 用操作工具或标签工具在 MathScript 节点中输入脚本<sup>[48]</sup>。
- ③ 在 MathScript 节点上添加一个输出端并为该输出端创建一个显示控<sup>[48]</sup>。
- ④ 右键单击错误输出接线端，创建一个错误输出簇显示控件。
- ⑤ 运行调试。

(2) 导入脚本，右键单击脚本节点，选择“导入”命令，打开“文件”对话框，可将 MATLAB 程序导入<sup>[48]</sup>。

(3) 语法检查，MathScript 与 MATLAB 语言有相似的语法<sup>[48]</sup>。

(4) 配置脚本节点接线端的数据类型<sup>[48]</sup>。因为 MATLAB 不是严格语法类

型的脚本语言，直到运行脚本时才确定变量的数据类型。因此需要改变 MATLAB 脚本节点上输入端和输出端的数据类型<sup>[48]</sup>。

至此，编程设置结束，进入调试和界面美化阶段。

成像的方法采用的是强度成像，即利用插值方法将原来数据矩阵进行扩展，得到较为柔和同时反映样品内部信息的图像。图 3-15 为插值表，可在成像时实时显示。

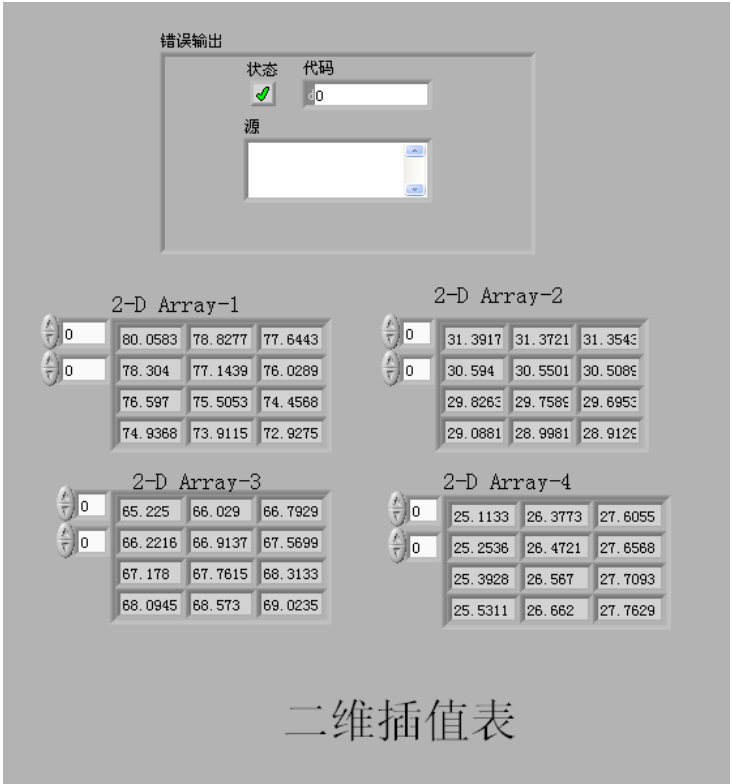


图 3-15 数据插值表

### 3.6 本章小结

本章主要论述了透射式癌变组织的成像研究。首先介绍了太赫兹时域光谱系统及其关键器件。然后以一石蜡封装的癌变组织为例详细介绍了数据处理方法和图像重构。利用区分度明显的 1.3 THz 的吸收系数进行成像得到了与宏观组织较符合的图像。根据对应的显微镜下观察到的组织图解释了太赫兹谱线及图像，得出结论主要有以下几点：1) 癌变组织的细胞密度较大，与太赫兹波作用的接触面较多；2) DNA 和 RNA 的含量较高且频繁发生结构的变化，这一过程对太赫兹的吸收较为强烈；3) 癌变组织中水含量较高，糖类和蛋白质等生物大分子在

水环境中的溶剂化时发生水化作用，使氢键不断的重排，因此对太赫兹的吸收较多。这是分析癌变组织的太赫兹光谱的关键所在。得到了癌变组织和健康组织区别明显的复介电常数曲线。最后叙述了运用 LabVIEW 和 MATLAB 混合编程的成像界面实现方法。

目前透射式的成像研究较为方法也较为成熟，但大多是表明太赫兹的图像与样品光学图像比较吻合，并没有从病理学的角度进行详细的论述。本章主要是结合组织病理学对太赫兹图像进行了医学方面的解读。新鲜癌变组织的实验主要用于反射式的研究，限于篇幅，本章不再讨论，具体在下一章予以展开。

第四章 不同新鲜癌变组织的反射式太赫兹光谱及其比较

与透射式系统相比，反射式的系统更适用于临床应用，为此搭建了全光纤传输的反射式太赫兹时域光谱系统，用于不同新鲜癌变组织的反射光谱的实验研究。在这种系统中，太赫兹天线后面有一根光纤，与自由空间传播的光相比，不但可以减少光路的干扰，还可以极大的增加系统的灵活性。本章首先介绍全光纤传输的反射式太赫兹时域光谱系统的搭建，重点介绍系统构成，太赫兹天线和透镜选择，搭建过程中的色散问题，其次讲实验研究，主要介绍健康组织，皮肤基底细胞癌组织和脂肪瘤组织的反射式太赫兹时域光谱及其比较。

4.1 全光纤传输的反射式太赫兹时域光谱系统构成

反射式太赫兹时域光谱系统从入射角度上来说主要有两种：正入射和锐角角度入射。正入射即  $90^\circ$  入射可以实现对待测样品正反射的探测，但是光片容易对信号产生比较大的损耗，搭建比较繁琐。在此综合考虑器件、样品、带宽等因素，自主设计了一种光纤化反射式太赫兹时域光谱系统。

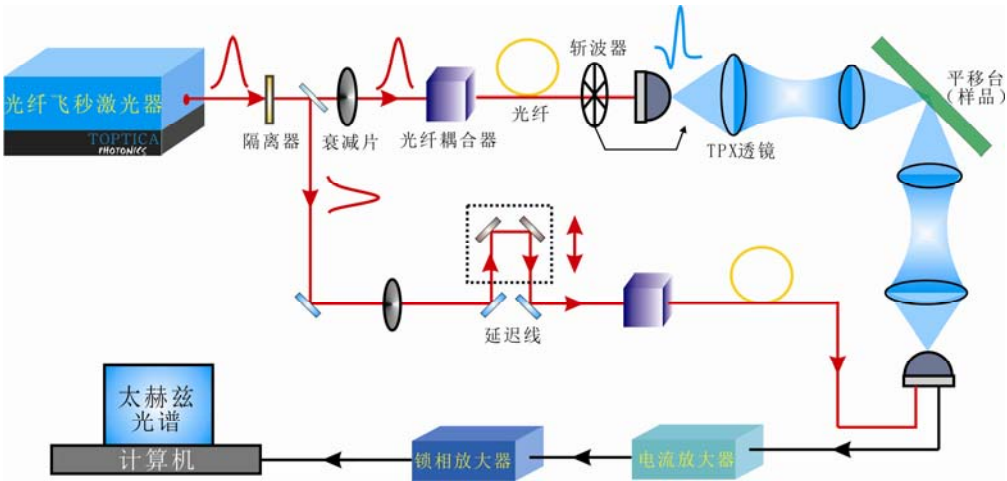


图 4-1 光纤化太赫兹反射式系统示意图

图 4-1 给出了所搭建系统的光路示意图。该系统为光纤化的反射式系统，不仅能对样品外加光调控，还能测样品的反射特性。系统主要组成包括：隔离器，作用是利用旋光原理使光的偏振方向发生一定角度的偏振，阻止其后面的反射光逆向进入到激光器中，破坏激光器的锁模；分光器，分光比为 5:5；衰减片用于

调节光路中的光功率，保护器件；光纤耦合器，主要作用是将自由空间光耦合到光纤中；光纤之间通过法兰盘相连接；延迟线，作用是调整两条光路之间的光程差；样品架放置在一二维平移台上，其与发射和探测太赫兹波都呈  $45^\circ$  夹角。系统所用激光器发出的是脉宽约为 70fs 的重复频率为 88MHz 的 1550nm 激光脉冲。

发射端和探测端的两组透镜分别放置在两个导轨上，如图 4-2 所示，（a）图为示意图，（b）图为搭建过程中的实物图，可见导轨结构可以很方便的改变两个透镜臂之间的夹角，本系统中两个透镜臂之间的夹角为  $90^\circ$ ，两组透镜聚焦处为电动二维平移台，可携带样品进行二维扫描。

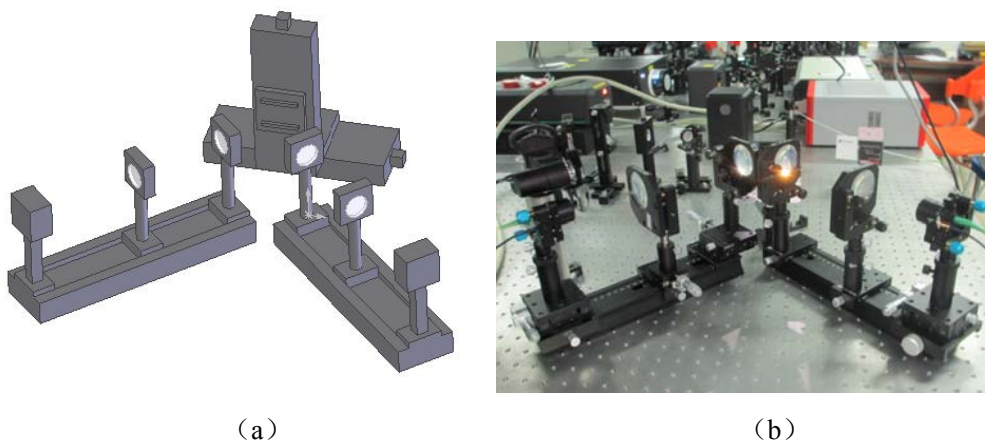


图 4-2 太赫兹传输系统示意图（a）及实物图（b）

#### 4.1.1 光纤化的太赫兹天线

本课题组搭建的系统为光泵反射式的系统，采用比较小巧集成的天线，系统方便灵活。天线是从 Menlo Systems 公司购买的型号为 TM4-Tx 的发射天线和型号为 TM4-Rx 的探测天线，其后所带光纤长度为 113cm，工作原理与传统天线的一样。

系统搭建过程中，最终到达两侧天线的输入光脉冲功率在 12mJ~20mJ 之间，加在发射天线两端的偏执电压为 15V。为了最大限度的减少环境背景噪声，斩波器频率设为 370Hz。在太赫兹光路置于自由空间的情况下，探测到太赫兹脉冲最大值时的图形如图 4-3 所示。从图 4-3（a）可见太赫兹脉冲的最大值在 30mV 左右；而从(b)图中可见，太赫兹脉冲的带宽约为 0.15~1.5 THz，比理想的带宽(0.1~3THz)略窄一点，但正如前面所述，反射式的信号用于探测皮肤组织时在 0.3~0.7 THz 时效果较好。



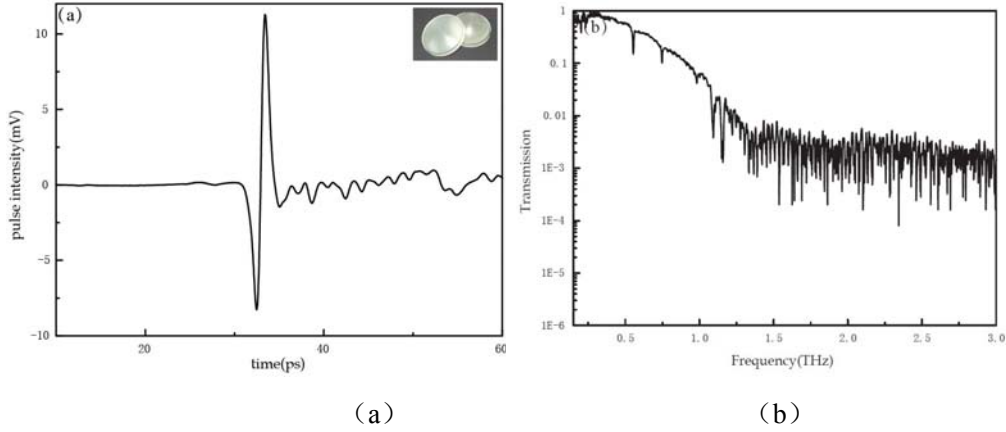


图 4-3 所搭系统用抛物面镜时域信号 (a) 和频域信号 (b)

#### 4.1.2 太赫兹抛物镜的选用

由天线发出的太赫兹光束可近似认为是高斯光束，探测时需要光路准直并且探测光斑要复合在样品处，一般用抛物面金属膜镜或者球面金属膜镜来实现此功能，但抛物面镜调节困难，灵活性不足。本系统搭建过程中，用太赫兹透镜代替反射镜来实现太赫兹波的准直和聚焦，经实验验证方案可行。

由高斯光束  $q$  参数变换规律可知，高斯光束束腰的单透镜变换关系式为

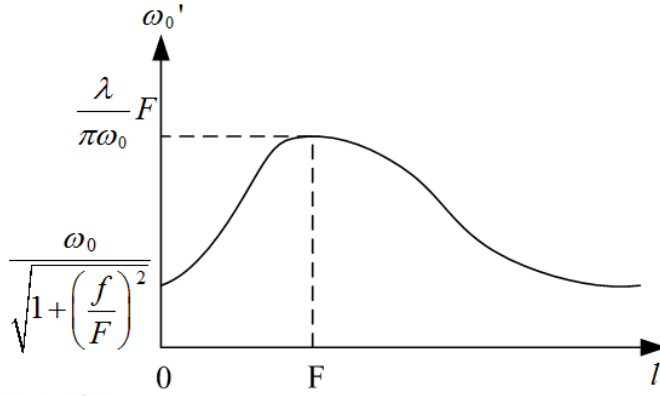
$$l' = F + \frac{l(F-l)F^2}{(l-F)^2 + \left(\frac{\pi\omega_0^2}{\lambda}\right)^2} \quad (4-1)$$

$$\omega_0'^2 = \frac{F^2\omega_0^2}{(l-F)^2 + \left(\frac{\pi\omega_0^2}{\lambda}\right)^2} \quad (4-2)$$

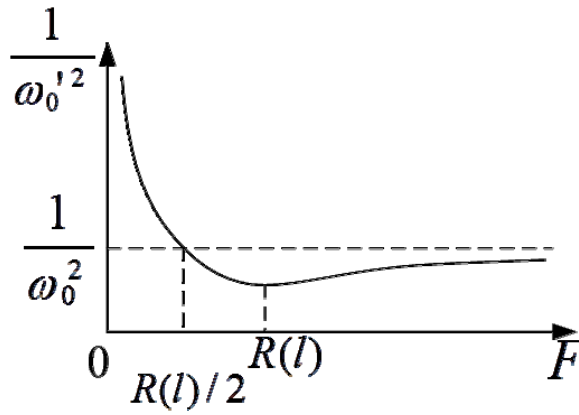
式中， $\omega_0$  是入射高斯光束的束腰半径， $l$  是束腰与透镜的距离， $F$  是透镜的焦距。 $\omega_0'$  和  $l'$  表述的是像方高斯光束的特征。 $\omega_0'$  表示的是像方高斯光束的束腰半径， $l'$  是像方束腰到透镜的距离。

在这两个公式中， $\omega_0'$  和  $l'$  被表示为  $\omega_0$ 、 $l$  和  $F$  的函数，由此可以分析出像方高斯光束与物高斯光束和透镜焦距的关系。

已知当焦距  $F$  为定值时，束腰半径  $\omega_0'$  随束腰与透镜距离  $l$  而变化的曲线如图 4-4 所示。 $\omega_0$  是入射高斯光束的束腰半径， $l$  是束腰与透镜的距离， $F$  是透镜的焦距<sup>[49]</sup>。 $\omega_0'$  和  $l'$  表述的是像方高斯光束的特征。 $\omega_0'$  表示的是像方高斯光束的束腰半径， $l'$  是像方束腰到透镜的距离<sup>[49]</sup>。

图 4-4  $F$  为定值时,  $\omega_0'$  随  $l$  而变化的曲线

当  $l$  一定时,  $\omega_0'$  随  $F$  而变化的情况如图 4-5 所示:

图 4-5 当  $l$  和  $\omega_0$  为定值时,  $\omega_0'$  随  $F$  而变化的规律如图所示

图中,  $R(l)$  是高斯光束在透镜表面处波面的曲率半径<sup>[49]</sup>:

$$R(l) = f\left(\frac{l}{f} + \frac{f}{l}\right) = l \left[ 1 + \left( \frac{\pi \omega_0^2}{\lambda l} \right)^2 \right] \quad (4-3)$$

并且, 当  $F=R(l)/2$  时, 有  $\omega_0=\omega_0'$ 。

从图中我们可以看出,  $l$  一定时, 只有满足条件  $F < R(l)/2$ , 透镜才能实现对高斯光束的聚焦作用, 并且  $F$  越小, 聚焦效果越好。从上面的讨论可以得出, 要获得尽可能好的聚焦效果, 可以采取的方法有<sup>[49]</sup>:

- 1) 用短焦距透镜<sup>[49]</sup>;
- 2) 使高斯光束束腰位置远离透镜的焦点, 满足条件  $l \gg f$ ,  $l \gg F$ <sup>[49]</sup>。
- 3) 使高斯光束束腰在透镜上, 即  $l=0$ , 并设法满足  $f \gg F$ <sup>[49]</sup>。

对于透镜的材质, 采用了 TPX 透镜。TPX 是由日本三井化学株式会社生产的 4-甲基戊烯 (4-methylpentene-1) 的聚合物, 其合成过程如图 4-6 所示, 它是



一种高结晶透明塑料，其透光率不随加工条件和产品的厚度而变化。

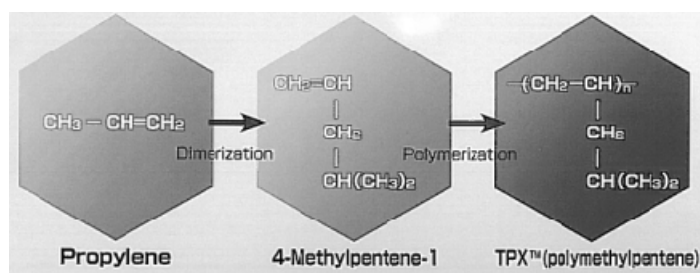


图 4-6 TPX 合成过程

用其制成的透镜对太赫兹波的透过率高。透过率曲线如图 4-7 所示。在对 100 $\mu\text{m}$ ~1000 $\mu\text{m}$  (0.3 THz~3 THz) 波段的电磁波，其透过率在 90%左右，比较符合要求。

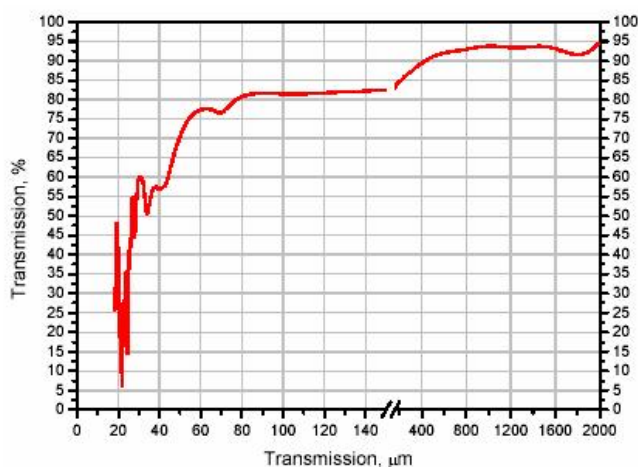


图 4-7 TPX 透镜透过率曲线

如图 4-8，探测端系统与之呈镜像对称，所以本系统中总共有 4 个透镜。分为两组分别置于滑轨上，便于变换角度和距离。当两个透镜的焦距分别为  $F_1=100\text{mm}$ ， $F_2=50\text{mm}$ ，在实验时保持两透镜之间的距离  $L=F_1+F_2=150\text{mm}$ ，此时由公式 (4-1) 和 (4-2) 可得：

$$\omega_2 = \frac{F_2}{F} \omega_0 \quad (4-4)$$

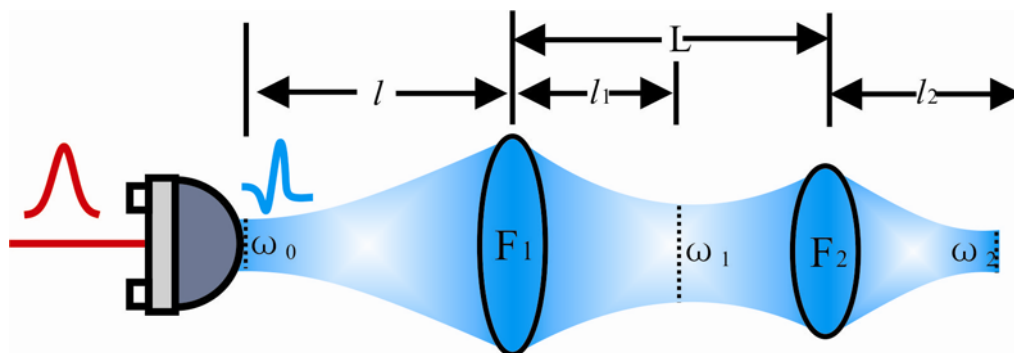


图 4-8 所搭系统发射端的透镜组系统

可以看出  $\omega_2$  与频率无关并实现了光斑的压缩。此时，天线与第一个透镜之间的距离  $l = F_1$ ，这正好构成了一套 8F 系统。实物图如图 4-9 所示，该系统分为两部分，其中黄色框中为太赫兹波传输系统，用有机玻璃罩密封，减少空气中水对太赫兹吸收的干扰，样品的探测即在该位置。红色区域为自由空间中的辅助光路，主要是相应的一些透镜和控制装置，图中黄色线体为两根光纤。

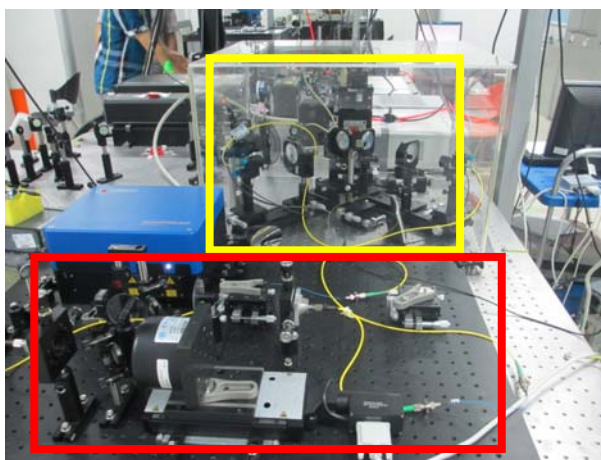


图 4-9 反射式太赫兹时域光谱系统

#### 4.1.3 透射式和反射式系统比较

太赫兹时域光谱技术大致分为透射式、反射式、差分式和椭圆式。其中透射式和反射式最为常见<sup>[50]</sup>。从发展时间考虑，透射式系统发展较早，也较为成熟；从系统搭建考虑，透射式搭建较为简单，反射式要求反射镜的表面和样品放置在同一平面上，若位置不平，就会使相位发生较大的变化，同时也要考虑样品架的位置，因此制作难度较大；从测量对象上来说，反射式更多用于测量光厚介质，从医学角度来说，反射式更多的用于新鲜样品的测量，这主要得益于其将来可应

用于临床；对于参数提取方法而言，二者基本相同；从测量频段考虑，透射式目前频率相对较宽<sup>[50]</sup>。

透射式和反射式作为最常见的太赫兹光谱时域技术，在医学，天文学，物理学，化学领域取得了重大进展，但二者具有共同的不足，及分辨率较低，与窄波技术相比还存在差距。测量的频谱范围较窄，无法与傅里叶变换光谱相提并论；另外处理数据较为复杂，系统造价昂贵，扫描成像时间有待优化，装置还需进一步的小型化，仪器化<sup>[50]</sup>。

## 4.2 光纤色散问题分析

### 4.2.1 色散的引入

本系统的优点之一即为光纤化，即使用了光纤式的天线系统。由于天线所携带的光纤为单模光纤，需要对色散现象进行研究。

光纤的色散是由于光纤所传输信号的不同频率成分或信号能量的不同模式成分的群速度不同而引起传输信号畸变的一种物理现象<sup>[51]</sup>。当一个光脉冲在光纤中传输时，由于光的色散特性，在输出端光脉冲被展宽。由于脉冲被展宽，在光通信中，为了不造成误码，必须降低脉冲速率，而这就降低了光纤通信的信息容量和品质<sup>[51]</sup>。

光纤色散分为：材料色散、波导色散和模式色散，其中材料色散和波导色散是由于信号不是单一频率所引起，模式色散是由于信号不是单一模式引起。材料色散是光纤的折射率随波长变化引起的<sup>[51]</sup>。波导色散是由于不同波长的同一模式，在光纤中的光程不同，从而产生脉冲展宽，由于这种色散有光纤的几何结构决定，所以也被称为结构色散<sup>[51]</sup>。与材料色散相比，波导色散要小得多；模式色散是同一波长的不同模式之间在传输时的群速度不同引起的<sup>[51]</sup>；在多模传输中，模式色散一般比材料色散要大得多，但在单模光纤中，由于没有模式色散，所以是以材料色散为主<sup>[51]</sup>。

### 4.2.2 高斯光脉冲中的色散

由于搭建系统的所用的激光器发出的光脉冲形状是高斯型，需要分析高斯脉冲在光纤中的色散。对于超短脉冲，必须要考虑由群速度色散引起的脉冲展宽，其传播方程为<sup>[51]</sup>：

$$i \frac{\partial U}{\partial z} = \frac{1}{2} \beta_2 \frac{\partial^2 U}{\partial T^2} \quad (4-5)$$

式中， $U(z, T)$ 为归一化的振幅， $T$ 为脉宽。对上式中的 $T$ 作傅里叶变换可得：

$$i \frac{\partial U}{\partial z} = -\frac{1}{2} \beta_2 \omega^2 u \quad (4-6)$$

由此可得

$$u(z, \omega) = u(0, \omega) \exp\left(\frac{i}{2} \beta_2 \omega^2 z\right) \quad (4-7)$$

式(4-5)中,  $u(0, \omega)$  是入射光场在  $z=0$  处的傅里叶变换, 即

$$u(0, \omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} U(0, T) \exp(i\omega T) dT \quad (4-8)$$

式在时域中的变换形式为

$$U(z, T) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} u(0, \omega) \exp\left(\frac{i}{2} \beta_2 \omega^2 z - i\omega T\right) d\omega \quad (4-9)$$

由上式可以发现在传输过程中, 光纤中的光脉冲形状和脉宽都发生了改变。初始无啁啾的高斯脉冲的辐射场为:

$$U(0, T) = \exp\left(-\frac{T^2}{2T_0^2}\right) \quad (4-10)$$

式中,  $T_0$  是高斯脉冲的半宽度, 即在振幅  $1/e$  的脉冲宽度。在实际应用中, 通常采用半峰全宽  $T_{FWHM}$  来替代  $T_0$ , 二者的关系为:

$$T_{FWHM} = 2(\ln 2)^{1/2} T_0 \cong 1.665 T_0$$

联立(4-6) ~ (4-9) 式, 可以得到光脉冲在介质中传播的缓变振幅为:

$$U(z, T) = \left(\frac{T_0^2}{T_0^2 - i\beta_2 z}\right)^{\frac{1}{2}} \exp\left(-\frac{T^2}{2(T_0^2 - i\beta_2 z)}\right) \quad (4-11)$$

为方便分析, 上式可写为:

$$U(d, T) = |U(d, T)| \exp(i\phi(d, T)) \quad (4-12)$$

其中

$$|U(d, T)| = \frac{T_0}{\sqrt[4]{T_0^4 + d^2}} \exp\left(-\frac{T^2 T_0^2}{2(T_0^4 + d^2)}\right)$$

$$\phi(d, T) = -\frac{1}{2} \frac{T^2 d}{T_0^4 + d^2} + \frac{1}{2} \arctan\left(\frac{d}{T_0^2}\right)$$

式中， $d$  为累积色散，并且  $d = \beta_2 z$ 。由式（4-10）可知，光脉冲仍然保持形状不变，仍为高斯型，但是色散在时域上将其展宽为<sup>[51]</sup>：

$$T_1 = T_0 \sqrt{1 + \frac{d^2}{T_0^4}} = T_0 \sqrt{1 + \frac{z}{L_D^2}} \quad (4-13)$$

$L_D$  是色散长度，并且  $L_D = T_0^2 / |\beta_2|$ 。

由上式可见，积累色散越大，色散长度越短，色散传输后的脉宽越大<sup>[51]</sup>。

由式（4-11）可以发现，脉冲的不同部位的瞬时频率不同，各瞬时频率与中心频率  $\omega_0$  之间的频率差  $\delta\omega$  为<sup>[51]</sup>：

$$\delta\omega = -\frac{d\phi}{dT} = \frac{d}{T_0^4 + d^2} T = \frac{\beta_2 z}{T_0^4 + (\beta_2 z)^2} T \quad (4-14)$$

由此可见， $\delta\omega$  的正负由  $\beta_2$  的符号决定。当  $\beta_2 > 0$ ， $T < 0$ ，即脉冲前沿在正常色散区时， $\delta\omega$  为负值；在反常色散区则情况相反<sup>[51]</sup>。

#### 4.2.3 色散补偿

色散补偿一般是利用负色散光纤来补偿光脉冲在普通光纤中传播所产生的正色散，负色散光纤也称为色散补偿光纤（Dispersion Compensation Fiber, DCF），是一种通过对光纤的芯径和折射率分布进行设计使其具有较大负色散斜率和负色散系数的特殊光纤<sup>[51]</sup>。

本系统搭建中，选用的是长飞公司生产的色散参数  $D = -134 \text{ ps}/(\text{nm} \cdot \text{km})$  的 DCF。通过减小光纤芯径或增大光纤折射率差，都能够使零色散波长向长波方向偏移。利用光纤的波导色散效应，其零色散波长可以大于 1550nm，而且通过优化光纤折射剖面结构，可以使 DCF 光纤的补偿能力得到提高。所以当普通光纤与 DCF 级联使用时，两者产生的色散便会相互抵消<sup>[51]</sup>。

### 4.3 样品制备与样品池设计

新鲜癌变组织最近接临床应用，因此从石蜡封装过渡到新鲜癌变组织的研究是太赫兹技术路线的必然趋势。但新鲜样品的探测参加技术难点，本身含水量较

高，不利于精确的确定癌变区域和健康区域，加之样品在探测过程中逐渐变质，需要在短时间内对样品探测完毕，这又对系统提出了更好的要求。反射式还要求样品表明尽可能的平整，因此实验中采用了“三明治”式的结构，在样品两侧加装石英片，即能固定样品又能保证平整。

本实验研究共涉及到三种样品：新鲜皮肤基底细胞组织、新鲜脂肪瘤组织和新鲜健康组织，均取自天津医科大学附属肿瘤医院，并提供相关病理诊断。考虑到样品过薄不利于太赫兹调制，因此样品厚度均在 1~2 mm 之间，采用手工切取。样品的尺寸一般不超过 30×30mm，因此购买的石英片的规格为 30mm×30mm，厚度为 1mm 和 3mm 两种。

首先取到后要冰冻，利于切形，如图 4-10 所示，左边为健康的皮肤组织，右边为基底细胞癌组织，有肉眼可见的黑色瘤状体。冰冻 2 小时左右用医学专用手术刀进行切除，切成 2mm 作用，然后用石英片进行挤压，如图 4-11 所示，切割时要戴防护手套，并使用医用消毒刀片。与石英片结合时要尽量压出中间的空气，使样品紧凑的附着在石英片上，图 4-12 中为与石英片紧固后实物图，可见经过石英挤压后样品表面平整，适合反射式测量。由于样品池的厚度固定为 3mm（多种规格），加上石英片和样品固定良好，经过挤压后样品厚度厚度为 1mm。最后放于电动二维平移台上进行扫描实验。

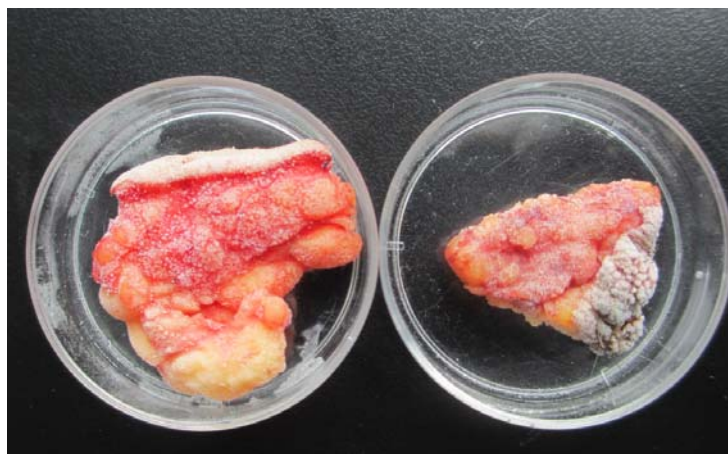


图 4-10 新鲜健康组织（左）和基底细胞癌组织（右）

样品池的设计以方便操作为主，如图 4-13 所示。选用铝制材料，可对太赫兹进行全反射，最大限度的减少衰减。主要尺寸为 40mm×40mm，厚度有 3mm，4mm 和 5mm 三种，适用于不同石英和样品厚度的实验。制备完的样品如图 4-13（b）所示，图中样品为脂肪瘤组织，可见样品表面平整，其周围的水分可用棉纸吸收。

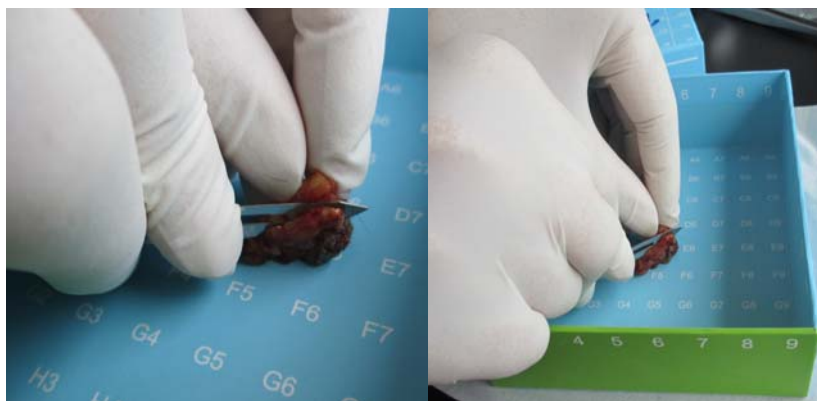


图 4-11 切取 2mm 厚度



图 4-12 与石英片结合

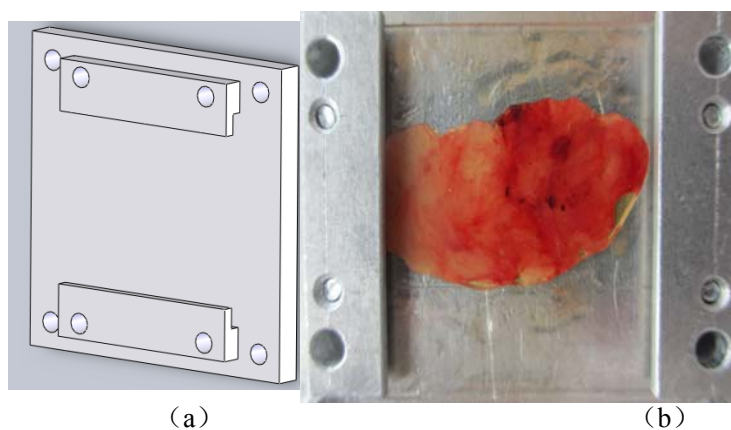


图 4-13 样品池 (a) 与样品制备完整图 (b)

## 4.4 反射式实验步骤

### 1) 实验前准备:



(1) 首先调试实验室环境：打开空调和风机，半小时后开激光器。

(2) 顺序打开控制装置开关，主要包括开锁相放大器，天线电源，斩波器电动平移台，打开过程中要注意观察相应期间是否正常开启。

(3) 为保证测量稳定性，激光器稳定 10min 后在测量。

## 2) 试验中

(1) 正确放置样品。

(2) 电动二维平移台设置：

实验用二维平移台为仔细考虑实验条件后购买的江西连胜实验装备有限公司生产的平移台，型号为 LSDP-50JS，并配有控制柜，型号为 LSKZA02。该平移台行程为 50mm，螺杆导程 1mm，分辨率（8 细分）为 0.000625mm，完全满足实验需要。标准配备有步进电机和标准 RS232 接口，配合运动控制器可实现自动控制，另外还有软件控制方式，可轻松实现在电脑上控制。由于实验室搭建系统空间有限，本款平移台为超薄设计，节省空间，分辨率高，线性度好，传动同步且噪音小。

(3) 打开 PI\_Mercury\_3 软件，其中 move\_A 指快速扫描，用于调试信号；move\_R 指慢速扫描，用于实验。（若电脑重启后需要先连接 PI 软件，这两个软件都在快速启动栏里）。

(4) 测量样品信号前后要测量一下空信号（有无干燥空气条件下）。

设置完全后即可开始实验。如图 4-14 所示，左图为数据采集界面，可直接得到信号的时域和频域值。右图为样品放置在平移台上，通过样品池紧凑连接。实验室在电脑上控制平移台移动，即可实现对样品的点对点的扫描。经过数据处理，即可得到每一个点的吸收系数或其他参数，可用于后期的强度成像。

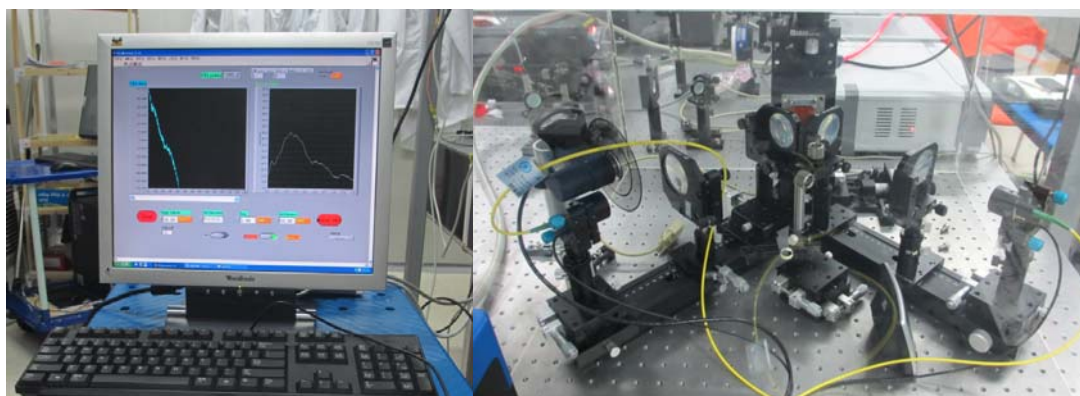


图 4-14 数据采集界面与样品探测装置

## 3) 试验后操作



依次关闭机关器和其他相关设备,取下样品进行冷冻,并对样品池进行清洗。关闭天线电压源时要缓慢降低电压值,以防对天线造成破坏。

## 4.5 反射式太赫兹谱线分析

反射式太赫兹时域光谱系统在实验技术上要求比较高,要求反射镜和样品的位置严格复位。实验过程中为保证样品表面的平整使用了石英玻璃。但对于石英、样品的厚度和位置并没有可以参考的数值,实验通过不同厚度和放置方式探索反射式实验的基本操作,得到了较为理想的时域谱线。

### 4.5.1 样品探测结构的探索研究

反射式实验装置既要考虑便于测量又要便于找到信号,因此设计起来较为困难,需要不同位置和厚度的尝试。为此,我们进行了三组对比实验以期找到对样品有用的信号,如图 4-15 所示,图中 q 代表石英, s 代表样品, Al 代表铝片。

第一组样品测量结构为(从前向后):石英片-样品-铝片-石英。第一层石英为了保证样品表面的平整。石英的厚度为 1mm,样品厚度为 1mm,铝片厚度为 0.2mm。改组实验共测量 5 次,取时域平均值如图 4-15 图中黑色曲线所示。第二组样品结构为:石英片-铝片-样品-铝片,如图 4-15 图中红色曲线所示。铝片置前时信号反射较为强烈。第三组样品结构为:石英-样品-石英,如图 4-15 蓝色曲线所示。

综合比较可以看出:三者都具有第一个峰,为从第一层石英表面反射的信号,其后黑色曲线表示传播至样品,大部分被样品吸收,最后被铝片反射回来。红色曲线表示样品吸收较少,可能样品位置未完全对准太赫兹波,所以被大量反射。蓝色也基本被样品吸收。因此如果要找到包含样品的信息,就应该尽可能的让经过样品的信号反射回来。因此综合考虑石英的影响,减少试验的复杂度,最终试验选取石英-样品-铝片的结构。而铝片直接由样品池的铝板替代,这样减少了空气隔层的影响。虽然最大限度的保证了紧密接触,但仍然有少量空气空隙,这也是实验难点之一。

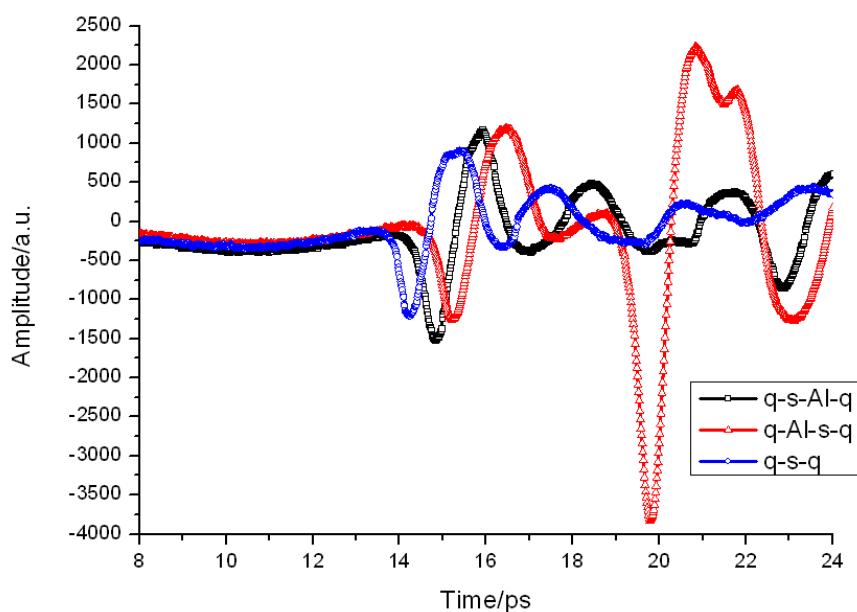


图 4-15 样品不同放置方式下的时域图形

#### 4.5.2 三种新鲜生物组织的反射式谱线

实验中共进行了三种新鲜样品的测量：健康的皮肤组织，基底细胞癌的皮肤组织和脂肪瘤组织。典型的反射式信号时域图如图 4-16 所示，图中有区别明显的两个反射峰，其中红色圈中为从最外层石英表面反射的信号，第二个绿色圈中为穿过样品后反射的信号。

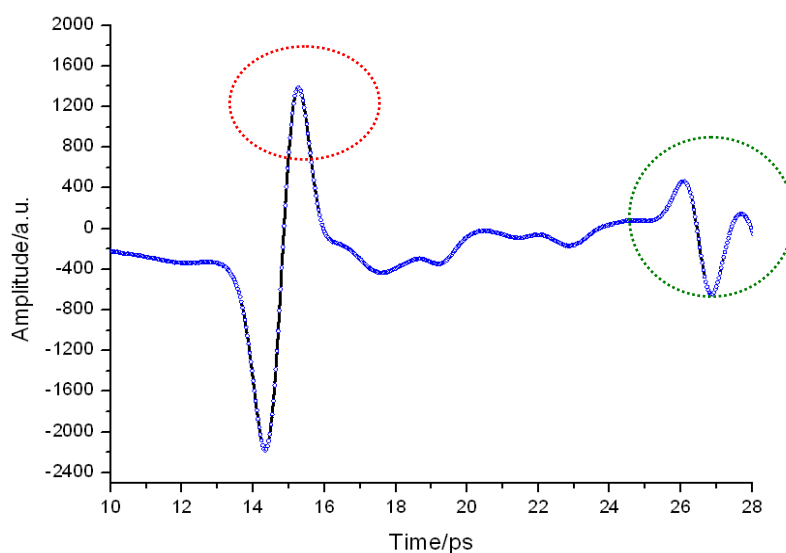


图 4-16 典型反射式太赫兹光谱时域图形

三种组织的吸收系数曲线如图 4-17 所示，其中 normal 代表健康组织，BCC 代表基底细胞癌组织，lipoma 代表脂肪瘤组织。三种组织的吸收系数曲线差异明显，其中脂肪瘤组织的吸收系数曲线成上升趋势，另外两种出现震荡，可能是样品测量时含水较多，对太赫兹的吸收造成一定干扰。

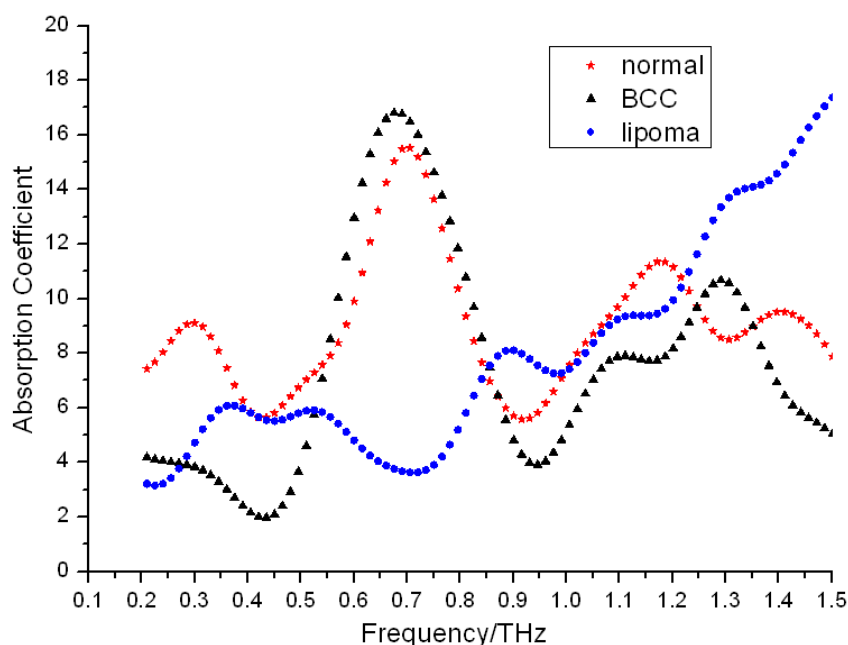


图 4-17 三种组织在太赫兹波段吸收系数比较

## 4.6 本章小结

本章主要介绍了反射式实验系统搭建和实验处理的内容。首先介绍了反射式实验系统的搭建，完成了光纤化的反射式太赫兹时域光谱系统，该系统在我国尚属前列，实现了测量带宽 0.15~1.2 THz，光斑直径 3mm 的测量要求，与透射式系统相比，反射式的搭建更为复杂，对样品的结构要求也更为严格。其次介绍了反射式实验样品的制备和样品池的设计，新鲜样品的实验过程较为复杂，既要考虑样品的探测结构，又要保证平整度。整个实验过程要求尽可能的省时，以免样品发生质变，经过反复实验确定了石英-样品-铝制样品池的样品放置结构。最后实验中得到了健康组织，皮肤癌组织和脂肪癌组织的时域谱线，得到了生物组织反射式太赫兹波的典型光谱，并计算了三者的吸收系数，并对其进行了初步的分析和解读。

反射式的实验结构对将来太赫兹技术应用于临床有指导意义，因此对反射式的持续探索是有意义也是必须的。而本次实验过程在装置优化，实验技巧和数据处理方面积累了经验，但同时也需要进一步的优化和完善。

## 第五章 太赫兹光谱的判别分析

本章主要介绍太赫兹光谱的判别分析。判别分析是一种统计方法，是在分类书目已知的情况下，根据已经确定分类的对象的某些观测值和所属类别来判断未知对象的一种方法，同样适用于太赫兹光谱的对癌变组织和非癌变组织的判别，即实现定量的对癌变组织和健康组织的界限进行检测，可辅助病理诊断。本章已透射式实验为基础，介绍了该方法的引入和实现，收到了良好的区分效果。

### 5.1 判别分析的引入

分类学是人类认识世界的基础科学，主要研究方法有：判别分析，聚类分析和 BP 神经网络。其中聚类分析是指根据样品的特征进行分类，而判别分析是指在分类确定的条件下，根据某一研究对象的特征值判别其类型归属。两种方法可以同时使用。本课题应用该方法的目的是在已知分类情况下验证其他样品的类型归属，即使用判别分析。

判别分析又称为“分辨法”。当得到一个新的样品数据，要确定该样品属于已知类型的哪一类，即属于判别分析问题。本课题引入此方法在于验证此方法的可行性，为后期建立判别模型提供一种参考方法。

判别分析内容很丰富，方法很多。按判别的组数来区分，有两组判别分析和多组判别分析；判别分析有不同的判别准则，如马氏距离最小准则、Fisher 准则、最大似然准则、最大概率准则等，按判别准则的不同又提出多种判别方法。本节仅介绍三种常用的判别方法：距离判别法、Fisher 判别法、Bayes 判别法。

#### 距离判别法：

基本思想：首先根据已知分类的数据，分别计算各类的重心，对任意一次观测，若它与第  $i$  类的重心距离最近，则判定它来自第  $i$  类。该方法对各类的统计分布无特殊要求。

所用到的方法是马氏距离。马氏距离是由印度统计学家马哈拉诺比斯(P. C. Mahalanobis)提出的，表示数据的协方差距离。与欧式距离不同点在于它考虑到各种特性之间的联系并且是尺度无关的(scale-invariant)，即独立于测量尺度。

#### Fisher 判别：

Fisher 判别法是 1936 年提出来的，基本思想：从两个总体中抽取具有  $p$  个指标的样品观测数据，借助方差分析的思想造一个判别函数：

$y = c_1x_1 + c_2x_2 + \cdots + c_px_p$ ，其中系数  $c_1$ 、 $c_2 \dots$ 、 $c_p$  确定的原则是使两组间的区别最大，而使每个组内部的离差最小。确定判别吸收后，对于一个待观测样品，将它的  $p$  个指标值代入判别式中求出  $y$  值，与判别临界值进行比较，总而确定属于哪个总体。

### Bayes 判别法：

Fisher 判别法随着总体个数的增加，建立的判别式也增加，计算起来比较繁琐。Bayes 判别法应用的是条件概率的知识，不建立判别式，而是计算新样品的后验概率，然后将新样品判归为来自概率最大的总体。

基本思想是用先验概率对所研究的对象进行描述。设有  $k$  个总体  $G_1, G_2, \dots, G_k$ ，它们的先验概率分别为  $q_1, q_2, \dots, q_k$ 。各总体的密度函数分别为： $f_1(x), f_2(x), \dots, f_k(x)$ ，在观测到一个样品  $x$  的情况下，用 Bayes 公式计算它来自第  $g$  总体的后验概率（相对于先验概率来说，将它又称为后验概率）：

$$P(g/x) = \frac{q_g f_g(x)}{\sum_{i=1}^k q_i f_i(x)} \quad g=1, \dots, k \quad (5-1)$$

并且当  $P(h/x) = \max_{1 \leq g \leq k} P(g/x)$  时，则判  $X$  来自第  $h$  总体。

本实验处理主要应用的为 Bayes 判别法。即先根据已知的样品设置先验概率，在求出后验概率后进行分类。

## 5.2 癌变组织太赫兹光谱的判别分析

实验中用到的样品为石蜡封装的基底细胞癌组织，如图 3-9 所示。首先要选取有代表性的特征值，综合考虑选取了以下参数：时域谱线的最大值（T\_max），时域谱线的最小值（T\_min），时域最大值位置（Tmax\_posi），峰峰值（P\_P），频域最大值（F\_max），频域最大值位置（Fmax\_posi），在 1.2THz 下的吸收系数（absorb）。实验中共测量了 32 个点，癌变区域和健康区域各 16 个点，选取其中 24 个作为训练样本，其余 8 个作为待判样本。前已述及，该方法的目的是验证判别的准确性，即 32 个点所属区域在判别前是已知的，之所以选取 8 个作为待查样本，就是为了该方法算出的结果是否与已知一致。如表 5-1 所示，编号 1-24 为训练样本，25-32 为待判样本。

表 5-1 数据特征值表（分类中 1 代表癌变，0 代表健康）

编号	T_max	T_min	Tmax_posi	P_P	F_max	Fmax_posi	absorb	原分类 是否癌症
1	368	-241	7.83	609	2.43	0.49	15.22	1
2	374	-245	7.83	619	2.47	0.50	14.89	1
3	335	-212	7.90	547	2.12	0.48	15.15	1
4	337	-211	7.90	548	2.10	0.50	14.25	1
5	353	-209	7.77	562	2.36	0.41	20.93	1
6	326	-178	7.60	504	2.45	0.40	42.75	1
7	369	-220	7.50	589	2.47	0.48	22.27	1
8	374	-198	7.70	572	2.50	0.41	19.44	1
9	392	-197	7.50	589	2.35	0.50	10.56	1
10	387	-205	7.73	592	2.50	0.48	15.55	1
11	343	-209	7.93	552	2.18	0.47	13.77	1
12	345	-209	7.93	554	2.18	0.42	16.93	1
13	470	-279	7.87	749	2.85	0.49	6.99	0
14	467	-267	7.80	734	2.87	0.49	7.80	0
15	401	-258	7.73	659	2.64	0.49	15.75	0
16	393	-254	7.73	647	2.61	0.49	15.97	0
17	420	-260	7.70	680	2.65	0.48	9.17	0
18	455	-245	7.83	700	2.71	0.49	6.67	0
19	467	-249	7.83	716	2.75	0.50	6.46	0
20	472	-250	7.83	722	2.78	0.51	6.33	0
21	463	-259	7.87	722	2.76	0.49	7.01	0
22	453	-276	7.63	729	2.81	0.50	7.75	0
23	388	-245	8.00	633	2.45	0.49	10.00	0
24	445	-221	7.80	666	2.67	0.42	9.19	0
25	457	-279	7.60	736	2.82	0.50	8.15	未知
26	381	-243	8.00	624	2.42	0.49	10.53	未知
27	393	-252	7.53	645	2.37	0.50	10.13	未知
28	418	-259	7.67	676	2.63	0.50	9.12	未知
29	314	-199	7.63	513	2.26	0.41	53.70	未知
30	381	-194	7.60	575	2.31	0.49	11.37	未知
31	378	-243	7.97	612	2.35	0.50	9.91	未知
32	380	-234	7.97	614	2.35	0.49	10.11	未知

使用 SPSS 17.0 版本软件进行处理。该软件有强大的统计分析功能，可以实现通用统计分析方法、多元统计方法和专业统计分析，广泛应用于自然科学、经济管理和医疗卫生等领域。限于篇幅只简单介绍操作方法<sup>[52]</sup>。

首先将表 5-1 输入到 SPSS 的数据文件中，在菜单栏依次选择“分析”-“分类”-“判别”命令，打开“判别分析”对话框；自变量中选择 T\_max，T\_min，Tmax\_posi，P\_P，F\_max，Fmax\_posi，absorb，源变量中选择“是否癌症”。

单击“定义范围”按钮，弹出“判别分析：定义范围”对话框，在该对话框中输入违约变量的取值范围 0~1，单击“继续”按钮<sup>[52]</sup>。

单击“统计量”按钮，勾选“单变量 AVONA”和“BOX’M”复选框，单击“继续”<sup>[52]</sup>。

单击“分类”按钮，使用“协方差矩阵”选项组，选择“组内”单选按钮<sup>[52]</sup>。

点击保存,勾选“预测组成员”复选框,单击确定,便可得到判别分析的结构,表 5-2 为采用 Bayes 判别法的判别结果<sup>[52]</sup>。

表 5-2 Bayes 判别结果

编号	原分类	后验概率		判别结果
		0 类 (健康)	1 类 (癌变)	
1	1	0.04859	0.95141	1
2	1	0.11147	0.88853	1
3	1	0.00004	0.99996	1
4	1	0.00002	0.99998	1
5	1	0.00165	0.99835	1
6	1	0.00001	0.99999	1
7	1	0.00091	0.99909	1
8	1	0.00060	0.99940	1
9	1	0.00002	0.99998	1
10	1	0.00048	0.99952	1
11	1	0.00005	0.99995	1
12	1	0.00056	0.99944	1
13	0	1.00000	0.00000	0
14	0	1.00000	0.00000	0
15	0	0.97009	0.02991	0
16	0	0.88515	0.11485	0
17	0	0.99189	0.00811	0
18	0	0.99934	0.00066	0
19	0	0.99995	0.00005	0
20	0	0.99996	0.00004	0
21	0	0.99999	0.00001	0
22	0	0.99998	0.00002	0
23	0	0.68201	0.31799	0
24	0	0.99431	0.00569	0
25		<b>0.99999</b>	<b>0.00001</b>	<b>0</b>
26		<b>0.40208</b>	<b>0.59792</b>	<b>1</b>
27		<b>0.56387</b>	<b>0.43613</b>	<b>0</b>
28		<b>0.97858</b>	<b>0.02142</b>	<b>0</b>
29		<b>0.01684</b>	<b>0.98316</b>	<b>1</b>
30		<b>0.00001</b>	<b>0.99999</b>	<b>1</b>
31		<b>0.27837</b>	<b>0.72163</b>	<b>1</b>
32		<b>0.13227</b>	<b>0.86773</b>	<b>1</b>

图 5-1 至 5-4 为分析结果。图 5-1 显示对初始组,即训练样本的判别百分之百准确。

**分类结果<sup>a</sup>**

是否癌症			预测组成员		合计
			健康	癌症	
初始	计数	健康	12	0	12
		癌症	0	12	12
		未分组的案例	3	5	8
%		健康	100.0	.0	100.0
		癌症	.0	100.0	100.0
		未分组的案例	37.5	62.5	100.0

a. 已对初始分组案例中的 100.0% 个进行了正确分类。

图 5-1 分类结果

图 5-2 显示了各个参数的均值和标准差，健康和癌变的权重均为 50%。

**组统计量**

是否癌症		均值	标准差	有效的 N (列表状态)	
				未加权的	已加权的
健康	T_max	441.1667	31.83432	12	12.000
	T_min	-255.2500	15.45742	12	12.000
	Tmax_posi	7.8017	.09590	12	12.000
	P_P	696.4167	38.14198	12	12.000
	F_max	2.7125	.11748	12	12.000
	Fmax_posi	.4875	.02261	12	12.000
	absorb	9.0908	3.37264	12	12.000
癌症	T_max	358.5833	21.61421	12	12.000
	T_min	-211.1667	18.19007	12	12.000
	Tmax_posi	7.7600	.15731	12	12.000
	P_P	569.7500	31.82945	12	12.000
	F_max	2.3425	.15457	12	12.000
	Fmax_posi	.4617	.03950	12	12.000
	absorb	18.2008	8.41482	12	12.000
合计	T_max	399.8750	49.87228	24	24.000
	T_min	-233.2083	27.91911	24	24.000
	Tmax_posi	7.7808	.12918	24	24.000
	P_P	633.0833	73.25175	24	24.000
	F_max	2.5275	.23182	24	24.000
	Fmax_posi	.4746	.03413	24	24.000
	absorb	13.6458	7.80740	24	24.000

图 5-2 组统计量结果

图 5-3 为显著性检验，其中 df 为自由度，即变量的个数，Sig 为显著性水平，其值越小，代表犯错误的概率越小。本例中其值为 0，表示分类预测结果可信。



Wilks 的 Lambda				
函数检验	Wilks 的 Lambda	卡方	df	Sig.
1	.188	31.712	6	.000

图 5-3 显著性水平

图 5-4 给出了判别系数，判别式可写成：

$Y = 1.288T_{\max} - 0.846T_{\min} + 0.241T_{\max\_posi} - 0.427F_{\max} - 0.338F_{\max\_posi} + 0.564\text{absorb}$ 。通过该判别式和已知的癌变和健康区域的 Y 值进行对比，若接近癌变组织 Y 值则判定为癌变，反之亦然。

标准化的典型判别式 函数系数	
	函数
	1
T_max	1.288
T_min	-.846
Tmax_posi	.241
F_max	-.427
Fmax_posi	-.338
absorb	.564

图 5-4 判别式系数

在本次实验数据分析中，该方法得到了良好的分类效果，有利于将来与病理学的分析结合起来，对癌变组织界限和模糊区域进行定量的判别。

### 5.3 本章小结

本章主要介绍了一种癌变区域和健康区域的判别方法，意义在于能够定量的检查医学上无法定性的边缘区域。运用统计学上的判别分析，借助于判别式和条件概率，100%的区分了癌变区域和健康区域，并得到了判别式系数和表达式。该方法可辅助病理学诊断，为将来太赫兹技术应用于临床诊断奠定了理论和模型基础。

## 第六章 全文总结与展望

太赫兹波的优良特性越来越受到人们关注,很多领域都展开了相关研究。其中,太赫兹时域光谱技术无疑是最具潜力的技术之一,尤其是在医学领域,目前国外已有商用的太赫兹成像仪器上市,其理论研究也正在从微观领域逐渐兴起。国内的太赫兹科学方面的研究也取得了很大进展,但在医学生物组织光谱分析和成像方面还属于研究初期,与国外在实验装置和理论分析方面有一定差距。本论文的选题和研究正是在这样的背景下开展的,目的是为将来太赫兹应用与临床奠定基础,缩小与国外研究的差距,使国内的太赫兹医学研究在国际上占有一席之地。

本文的比较研究从实验上来说分为透射式和反射式;从实验对象上来说有石蜡封装的基底细胞癌组织和新鲜的癌变组织;从分析方法上来说有病理学分析和统计分析。全文实验和理论并行,较为详细的阐述了太赫兹时域光谱技术在基底细胞癌研究中的原理和方法。从写作脉络上来说,由透射式过渡到反射式,由石蜡封装组织过渡到新鲜组织,由基础研究过渡到方法研究。每一章又是先讲实验部分后讲理论分析,重点介绍了太赫兹波与生物组织作用机理,透射式的图像重构与病理学分析,反射式的光谱分析及统计学判别方法。整体说来,在实验技术和数据处理方面积累了经验,为将来太赫兹技术应用于医学临床奠定了基础。

### 6.1 研究工作的成绩

本文的主要研究工作如下:

1) 综述了太赫兹在生物医学领域的研究进展,具体介绍了太赫兹辐射效应,太赫兹光谱技术和太赫兹成像技术。作为比较,又介绍了医学上常用的组织病理学用于癌症诊断的方法和反射式的研究进展。

2) 详细介绍了太赫兹与皮肤组织作用的机理,重点分析了水化作用对太赫兹吸收的影响。介绍了一种皮肤分层模型,该模型描述了不同水化作用程度的皮肤对太赫兹吸收的影响,确定了在 0.3~0.7 THz 时反射效果明显。同时分析了气态水和液态水对太赫兹吸收的影响,有 9 个吸收峰。介绍了皮肤分层模型的简化模型-Debye 模型。分别对透射式和反射式的信号提取方法进行了推导,考虑了多重反射的因素,借鉴了“基线测量法”。

3) 总结了透射式的实验和理论成果,用 1.3 THz 下的吸收系数对石蜡封装

的基底细胞癌组织进行成像,获得了与光学图一致的太赫兹图像,对该图像从组织病理学的角度进行了阐述。按照 Debye 模型的思路计算了不同频率下癌变组织和健康组织的复介电常数。利用并运用 Matlab 和 LabVIEW 混合编程完成了成像界面的设计,实现了不同方法的同时成像。

4) 搭建了光纤反射式太赫兹时域光谱系统,分析了透镜的选型,并用 Matlab 模拟了透镜距离和焦距在不同参数下的效果,同时分析了光纤色散,选用了一种适当的色散补偿光纤。搭建的光纤化反射式系统的光谱范围为 0.15~1.2 THz,测量光斑大小为 3mm,满足测量要求。利用该系统对新鲜健康皮肤组织,基底细胞癌组织和脂肪瘤组织进行了初期的实验探索。得到了三种组织的时域图形,计算并比较了三种组织的吸收系数,为国内反射式新鲜组织研究首开先河。

5) 建立了一种癌变组织太赫兹光谱的定量识别方法-判别分析,实现了对癌变组织和健康组织的区分。该方法有望定量的界定癌变的准确区域。

通过比较不同实验装置,不同对象和方法,我们一方面验证了太赫兹技术在生物医学领域的巨大潜力,另一方面也积累了在透射式和反射式方面的实验技巧和实验数据,尤其是在新鲜癌变组织方面,获得了区分度明显的吸收系数谱线,为太赫兹技术应用于临床做了早期必要的探索。

## 6.2 工作展望

虽然透射式和反射式实验都取得了一定成果,但距离太赫兹技术应用与临床还具有一定差距,还有很多工作需要改进和完善。具体包括:

从实验装置考虑,即从硬件的角度考虑:

1) 系统产生的有效带宽需要进一步扩展,太赫兹波的能量需要进一步提升,需要研究相应的太赫兹调制器件。

2) 实验系统的分辨率需要进一步提高,目前扫描时太赫兹光斑为 3mm,还需要进一步的减小优化,下阶段可采用金属微结构或探针进行干预,提高分辨率。

3) 实验扫描的时间还需要进一步减少,可选用快速扫描装置进行替换。

4) 样品的保鲜方法及样品池的设计。即在反射式实验中如何设计样品池使之既固定样品又方便拆卸。

5) 实验系统的小型化,仪器化。

从数据处理考虑,即从软件的角度考虑:

1) 如何分析反射式的谱线,即如何处理多重反射问题,需深入研究本文中介绍的“基线测量法”。

2) 如何对所成的太赫兹图像进行解读,与病理学的诊断如何吻合。需要同时获得同一样品的病理图和太赫兹图像,并进行比对。

3) 考虑不同干燥度的皮肤组织数据处理方法以及和癌变相似的疾病的鉴别。

4) 水化作用的定量的分析，即分析水化壳层水分子的数量，进而获得癌变组织和健康组织水化数的不同。

5) 设计不同方法成像时的软件系统，如何实现数据处理与成像一体化。即运用 Matlab 和 LabVIEW 混合编程技术实现。

## 参考文献

- [1] Gretel Markris Png, Terahertz Spectroscopy and Modelling of Biotissue, Doctor of Philosophy, Australia: The University of Adelaide, 2010
- [2] 刘盛纲, 钟任斌, 太赫兹科学技术及其应用的新发展, 2009, 38 (5) : 481~486
- [3] Alfonsina Ramundo Orlando, Gian Piero Gallerano, Terahertz Radiation Effects and Biological Application, J Infrared Milli Terahz waves, 2009, 30:1308~1318
- [4] 何明霞, 陈涛, 太赫兹科学技术在生物医学中的应用研究, 电子测量与仪器学报, 2012, 26 (6) : 471~483
- [5] Ostrovskiy, N.V., et al. Application of the terahertz waves in therapy of burn wounds, Infrared and Milimeter Waves and 13<sup>th</sup> International Conference on Terahertz Electronics, 2005, 1:301~302
- [6] Dalzell, D.R., et al. Damage thresholds for terahertz radiation, Proc.SPIE 7562, 2010
- [7] Zeni, Cytogenetic observations in human peripheral blood leukocytes following in vitro exposure to THz radiation: a pilot study, Health Phys, 2007, 92(4): 349~357
- [8] M. Kutteruf, C.M. Brown, L.K. Iwaki, et al. Terahertz spectroscopy of short-chain polypeptides, Chem. Phys. Lett, 2003,375:337~343
- [9] T. Korter, R. Balu, M. Campbell, M., et al, Terahertz spectroscopy of solid serine and cysteine, Chem. Phys. Lett, 2006, 418: 65~70
- [10] 马士华, 施宇蕾, 徐新龙等, 用太赫兹时域光谱技术探测天冬酰胺的低频集体吸收频谱, 物理学报, 2006, 55 (8) :4091~4095
- [11] 王卫宁, 李元波, 岳伟伟, 组氨酸和精氨酸的太赫兹光谱研究, 物理学报, 2007, 56 (2) : 781~785
- [12] K. Yamamoto, K. Tominaga, et al, Terahertz Time-Domain Spectroscopy of Amino Acids and Polypeptides, Biophys, 2005, 89: 22~24
- [13] Plusquellic D F, Kleiner I, Demaison J. et al, The microwave spectrum of a two-top peptide mimetic: The N-acetyl alanine methyl ester molecule, J Chem Phys, 2006, 125(10):1~12
- [14] Binwei Weng, Guangchi Xuan, et al, Empirical Mode Decomposition as a Tool for DNA Sequence Analysis from Terahertz Spectroscopy Measurements, Genomic Signal Processing and Statistics, IEEE, 2006:63~64
- [15] Arun Arora, Trung Quan Luong, Matthias Krüger, et al, Terahertz-time domain spectroscopy for the detection of PCR amplified DNA in aqueous solution, The Royal Society of Chemistry, 2012, 137(3):575~579

- [16]Hu B B, NussM C, Imaging with terahertz waves, *Opt. Lett*, 1995, 20(16): 1716~1719
- [17]Jiang Z, Zhang X-C, Single-shot spatiotemporal terahertz field imaging, *Opt. Lett*, 1998,23(14): 1114~1116
- [18]王少宏,张存林,张希成等, 太赫兹波计算机辅助三维层析成像技术, *物理学报*, 2003, 52(1): 120~124
- [19]张振伟, 崔伟丽, 张岩, 张存林, 太赫兹成像技术的实验研究, *红外与毫米波学报*, 2006,25 (3) : 217~221
- [20]R. M. Woodward, B. E. Cole, V. P. Wallace, et al, Terahertz pulse imaging in reflection geometry of human skin cancer and skin tissue, *Physics in Medicine and Biology*, 2002,47: 3853
- [21]Tokujiro Enatsu, Hideaki Kitahara, Keisuke Takano, et al, Terahertz Spectroscopic Imaging of Paraffin-Embedded Liver Cancer Sample, *Infrared and Millimeter Waves*, 2007 and the 2007 15th International Conference on Terahertz Electronics, 2007:557~558
- [22]Yasuhiro Miura, Akihisa Kamataki, et al, Terahertz-wave Spectroscopy for Precise Histopathological Imaging of Tumor and Non-tumor Lesions in Paraffin Sections, *J.Exp.Med*, 223, 2011: 291~296
- [23]Seung Jae Oh, Yong-Min Huh, Sang-Hoon Kim, et al, Terahertz Pulse Imaging of Fresh Brain Tumor, *IEEE* , 2011
- [24]孙永明, 皮肤癌变组织透射式太赫兹光谱成像研究: [硕士学位论文], 天津: 天津大学, 2010
- [25]Ruth M.Woodward, Vincent P.Wallace, et al, Terahertz Pulse Imaging of ex vivo Basal Cell Carcinoma, *J Invest Dermatol*, 2003, 120:72~78
- [26]E Pickwell, B E Cole, et al, In vivo study of human skin using pulsed terahertz radiation, *Phys.Med.Biol.*, 2004, 49: 1595~1607
- [27]Z.D.Taylor, R.S.Singh, et al, Reflective terahertz imaging of porcine skin burns, *Optics Letters*, 2008, 33(11):1258~1260
- [28]Shengyang Huang, Philip C.Ashworth, et al, Improved sample characterization in terahertz reflection imaging and spectroscopy, *Optics Express*, 2009, 17(5): 3848~3854
- [29]Sheng-Hui Ding, Qi Li, et al, High-resolution terahertz reflective imaging and image restoration, *Applied Optics*, 2010, 49(36): 6834~6839
- [30]David B.Bennett, Zachary D.Taylor, et al, Terahertz Time-Lapse Imaging of Hydration in Physiological tissues, *SPIE Conference#7938*, 2011
- [31]David B Bennett, Wenzao Li, Zachary D. Taylor, et al, Stratified Media Model for Terahertz Reflectometry of the Skin, *IEEE SENSORS JOURNAL*, 2011, 11(5):1253~1262
- [32]Gerald J.Wilmink·Jessica E.Grundt, Current State of Research on Biological Effects of Terahertz Radiation,*J Infrared Milli Terahz Waves*, 2011, 32:1074~

1122

- [33] J. Xu, K. W. Plaxco, S. J. Allen, J. E. Bjarnason, and E. R. Brown, 0.15-3.72 THz absorption of aqueous salts and saline solutions, *Applied Physics Letters*, 2007, 90: 031908-031908-3
- [34] E. Pickwell, B. E. Cole, A. J. Fitzgerald, et al, Simulation of terahertz pulse propagation in biological systems, *Applied Physics Letters*, 2004, 84: 2190~2192
- [35] J. T. Kindt and C. A. Schmuttenmaer, Far-Infrared Dielectric Properties of Polar Liquids Probed by Femtosecond Terahertz Pulse Spectroscopy†, *The Journal of Physical Chemistry*, 1996, 100: 10373~10379
- [36] C. Ronne, L. Thrane, P.-O. Astrand, A. Wallqvist, et al, Investigation of the temperature dependence of dielectric relaxation in liquid water by THz reflection spectroscopy and molecular dynamics simulation, *The Journal of Chemical Physics*, 1997, 107: 5319~5331
- [37] 吉特, THz-TDS 实验方法研究及其应用: [博士学位论文], 北京: 中国科学院研究生院, 2007
- [38] 烟凤芸, 皮肤组织癌变特性的太赫兹光谱研究: [硕士学位论文], 天津: 天津大学, 2011
- [39] 何明霞, 生物组织与微纳材料太赫兹时域光谱特征研究: [博士学位论文], 天津: 天津大学, 2007
- [40] Markelz A G, Roitberg A, Heilweil E J., Pulsed terahertz spectroscopy of DNA, bovine serum albumin and collagen between 0.1 and 2.0 THz, *Chemical Physics Letters*, 2000, 320 (1~2): 42~48
- [41] Li X W, Globus T, Gelmont B, et al, Terahertz absorption of DNA decamer duplex, *J Physical Chemistry A*, 2008, 112 (47): 12090~12096
- [42] Bruehlmeier M, Roelcke U, Blauenstein P, et al, Measurement of the extracellular space in brain tumors using <sup>76</sup>Br-bromide and PET, *J Nucl Med*, 2003, 44 : 1210~1218
- [43] Chen JH, Avram HE, Crooks LE, et al, In vivo relaxation times and hydrogen density at 0.063–4.85 T in rats with implanted mammary adenocarcinomas, *Radiology*, 1992, 184: 427~434
- [44] Van Exter M, Fattinger C L, et al, Terahertz time-domain spectroscopy of water vapour, *Opt.Lett*, 1989, 14: 1128~1130
- [45] Woodward, R.M., Wallace, V.P., Cole, et al, Terahertz pulse imaging in reflection geometry of skin tissue using time domain analysis techniques, *Proc. SPIE*, 2002, 4625, 160~169
- [46] Benjamin P. Born, Terahertz Spectroscopy of Proteins, Dissertation, zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften, 2010
- [47] Bründermann E, Born B, Funkner S, et al, Terahertz spectroscopic techniques for the study of proteins in aqueous solutions, *Proceedings of SPIE*, 2009, 7215:

- 72150
- [48] 曲丽蓉, 胡容, 范寿康, LabVIEW、MATLAB 及其混合编程技术, 北京: 机械工业出版社, 2011, 144~154
- [49] 周炳坤, 高以智, 陈倜嵘等, 激光原理, 北京: 国防工业出版社, 2007, 79~84
- [50] 孟田华, 赵国忠, 太赫兹时域光谱技术, 山西大同大学学报(自然科学版), 2007, 23(3): 14~17
- [51] 顾畹仪, 李国瑞, 光纤通信系统, 北京: 北京邮电大学出版社, 1999, 328-331
- [52] 陈胜可, SPSS 统计分析从入门到精通, 北京: 清华大学出版社, 2010: 543~547



## 发表论文和参加科研情况说明

### 完成的论文：

- [1] 何明霞，陈涛，太赫兹科学技术在生物医学中的应用研究，电子测量与仪器学报，2012,26（6）（已发表）
- [2] 何明霞，陈涛，基于基底细胞癌的太赫兹波光谱分析，《光谱实验室》，2013,30（2）（已录用，待发表）
- [3] 何明霞，陈涛，杨吉龙，刘嘉政，太赫兹成像技术在肿瘤诊断方面的应用，《肿瘤》（已录用，待发表）

### 参与的科研项目：

- 1. 高品质太赫兹成像技术用于癌变组织特性研究，国家自然科学基金资助项目（项目编号：60977064）
- 2. 天津市科技支撑计划重点项目（项目编号：09ZCKFGX01500）
- 3. 天津市应用基础研究项目（项目编号：10JCYBJC01400）

## 致 谢

白驹过隙，两年多的宝贵时间就要接近尾声。回首过往，有太多感谢和不舍。首先要感谢何老师，她治学严谨，兢兢业业，对我们学业上严格要求，生活上无微不至。忘不了生病时亲切的问候和帮助；忘不了迷茫时的开导和指引；她既和我们一起研讨课题，指导学习，又组织我们暑假出游，畅游山水，放松心情。课题上孜孜不倦，堪称我辈榜样；生活上，细心照顾，另我们感动。在本论文的书写过程中何老师更是殚精竭虑，完善修改。两年来取得的所有成就都饱含了何老师细心指导和勤劳的汗水。“任凭繁花指隙过，固守新泉一脉纯”，何老师对我的关心和帮助值得我一生感谢。

感谢太赫兹中心的韩家广老师，田震老师和谷建强老师，他们在实验中提出了很多宝贵意见。感谢天津医科大学附属肿瘤医院的杨吉龙大夫不遗余力的帮我提供实验样品并给出指导意见。

感谢实验室刘冠林，陈禹樵，郭帅和李净延同学。刘师兄学识渊博，在理论方面的沟通和交流使我受益匪浅。禹樵学有所长，在学习上起到了指导作用，在生活上给予我必要的帮助，是同窗更是朋友；郭帅和李净延同学经常在课题难以为继时也积极想办法。

感谢秦蕊师妹和刘嘉政师弟，他们对我在课题和生活上给予了无私和热忱的帮助。刘师弟在我反射式实验过程中非常给力，风雨无阻的陪同我实验，减轻了不少负担。感谢太赫兹中心的臧元章，张学迁，李泉，李绍限，梁达川等，他们在实验中提供了很多帮助。

感谢宿舍兄弟，蒋浩，史春鹏，殷苏嘉，支持我在宿舍的或大或小的“改革”，宽容我这样或那样的过错，忍耐我偶尔言语上无心的嗔责。感谢大家营造的温暖、友好、和谐和轻松的氛围，同时也感谢其他同学对我的帮助。

感谢家人的支持和鼓励，父母的牵挂一直是我学习的动力，也感谢几年来一如既往支持我的姑姑一家，让我感受到了家的温暖。感谢亲戚朋友的帮助，使我学无后顾之忧。

普希金曾说：一切都是瞬息，一切都将过去，而那过去了的，终将变成亲切的回忆。

陈涛

二零一二年十一月