

分类号_____

学号 M201271893_____

学校代码 10487_____

密级_____

华中科技大学

硕士学位论文

大鼠缺血脑组织及其动脉血的 太赫兹波吸收特性研究

学位申请人： 张 章

学 科 专 业： 光学工程

指 导 教 师： 凌福日 副教授

李泽仁 研究员

答 辩 日 期： 2015.05.18

**A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering**

**Study on the terahertz absorption
characteristics of Ischemic brain tissue and
Arterial blood rat**

Candidate : Zhang Zhang

Major : Optical Engineering

Supervisor : Assoc.Prof. Ling FUri

Researcher Li Zeren

Huazhong University of Science & Technology

Wuhan 430074, P. R. China

May 18, 2015

独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除文中已经标明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名:

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学校有关保留、使用学位论文的规定，即：学校有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅。本人授权华中科技大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

保密☐, 在_____年解密后适用本授权书。
 本论文属于
 不保密☐。

(请在以上方框内打“√”)

学位论文作者签名:

日期: 年 月 日

指导教师签名:

日期： 年 月 日

华中科技大学硕士学位论文

摘要

近年来,太赫兹发射和探测技术飞速发展,使得太赫兹波技术引起了国内外研究机构和学者们的极大关注,现如今,太赫兹波技术已经广泛用于国防、安检、生物医学等许多科研和应用领域。太赫兹时域光谱技术是基于飞秒超快激光技术的太赫兹波光谱测量新技术,它主要是利用电光取样或光电导取样的方法将从待测样品透射或者反射回来的太赫兹电场的时域波形记录下来经过相关计算得到待测样品的太赫兹波相关光学参数。本论文主要是采用新的生物材料太赫兹参数提取方法对不同缺血时间的大鼠脑组织样本和大鼠动脉血液进行研究和分析,现将本论文主要研究成果介绍如下:

(1) 针对生物材料在太赫兹波段吸收强度较高的,对固态和液态两种生物材料,采用不同的参考光测量方法,提出了一种新的生物材料在太赫兹波段相关光学参数的提取方法,运用此方法能更加精准的计算出待测生物材料在太赫兹波相关光学参数。

(2) 基于上述生物材料的太赫兹光学参数提取方法,运用 Python 语言编写了一个生物材料太赫兹波光学参数提取软件,运用该软件,能更快得到待测生物样品的时域光谱、频域光谱、相位谱、吸收光谱、折射率以及消光系数等参数并进行可视化操作。

(3) 利用太赫兹时域光谱仪对缺血大鼠脑组织进行了研究,得到不同缺血时间大鼠脑组织在 0.4 THz~0.95 THz 频段内的吸收光谱,结果表明 0.4~0.95THz 频段内缺血时间不同的大鼠脑组织对太赫兹波呈现出各异的吸收特性是由于缺血所致脑损伤级联反应中的兴奋性氨基酸、无氧呼吸所产生的中间产物以及钙离子超载导致一氧化氮被大量合成所造成,这对于研究脑缺血损伤的病理和分子机制具有重要指导作用。

(4) 利用太赫兹时域光谱仪对缺血大鼠动脉血液进行了研究,得到其对于太赫兹波 0~0.8THz 频段内的吸收系数,结果表明血液对太赫兹波的吸收系数随着浓度的升高而降低,这说明太赫兹时域光谱技术可用于对血粘度进行实时的检测和监测,对于预防和治疗由于高粘度血症所引起的心血管疾病具有重要作用。

关键词: 太赫兹时域光谱仪 脑缺血 缺血级联损伤 血粘度
高粘度血症 吸收系数

Abstract

Terahertz generation and detection technology is developing rapidly in recent years, so that the terahertz technology attracted great concern of domestic and foreign research institutions and scholars. Terahertz technology has been widely used in national defense, security and biomedicine now. Terahertz time-domain spectroscopy is based on the ultra-fast femtosecond laser technology terahertz spectral measurement technology, it is mainly the use of electro-optic sampling or photoconductive sampling method recorded transmitted or reflected from the sample terahertz electric field time-domain waveform directly, then after its Fourier transform a frequency domain spectrum received, and then after the correlation calculation terahertz wave optical parameters related to the test sample obtained, such as dielectric constant, absorption coefficient, refractive index and extinction coefficient, and so on. This paper is the use of new biomaterials terahertz parameter extraction method to different ischemic time of rat brain and rat arterial blood samples for research and analysis, now the main results of this paper are described below:

(1) The biological material has a high absorption strength to terahertz. By using different reference light measurement method, a new method of extracting optical parameters of biological material in the terahertz band was proposed for solid and liquid biological materials. Using this method, the optical parameters of biological materials related to terahertz can be measured more accurately.

(2) Based on the terahertz optical parameter extraction method of the biological material, a biological material optical parameter in the terahertz band extraction software was made by Python. With the software, the time-domain spectroscopy, frequency domain spectrum, phase spectrum, absorption spectrum, refractive index and extinction coefficient and other parameters of the testing biological sample can quickly be obtained and can be visualized.

(3) Ischemic brain tissue of rats were studied with the use of terahertz time-domain spectroscopy. The absorption spectrum of rat ischemia brain with different time in 0.4 THz~0.95THz was obtained. The results show that different times of ischemic brain tissue exhibits different absorption characteristics to terahertz wave is due to excitatory amino acids, intermediates produced by anaerobic respiration and calcium overload resulting in

华 中 科 技 大 学 硕 士 学 位 论 文

large quantities of nitric oxide synthesis induced by brain injury .These will have an important role in helping us to study the pathology mechanisms of ischemic brain injury, and that will have a certain value in the biomedical field.

(4) Arterial blood of rats were studied with the use of terahertz time-domain spectroscopy. The absorption spectrum of rat arterial blood with different concentrations in 0THz~0.8THz was obtained. The results showed that the absorption coefficient of blood to terahertz wave decreases with the concentration increased, that indicating that terahertz time-domain spectroscopy technique can be used for real-time detection and monitoring of blood viscosity, It plays an important role in the prevention and treatment of cardiovascular disease caused by hyperlipidemia.

Key words: terahertz time-domain spectroscopy cerebral ischemia

cerebral ischemic cascade damage blood viscosity

high viscosity hyperlipidemia absorption coefficient

华中科技大学硕士学位论文

目 录

摘 要	I
Abstract.....	II
1 绪论	1
1.1 课题的研究背景	1
1.2 太赫兹波的产生和探测技术	2
1.3 太赫兹波对生物体影响	3
1.4 太赫兹技术在生物医学等领域的国内外研究进展	8
1.5 本论文的章节安排	12
1.6 本章小结	13
2 太赫兹时域光谱技术与生物材料太赫兹波段光学参数提取模型及其软件实现	14
2.1 太赫兹时域光谱技术	14
2.2 生物材料太赫兹参数提取模型及软件实现	16
2.3 本章小结	23
3 基于太赫兹时域光谱技术的缺血大鼠脑组织吸收特性研究	25
3.1 脑缺血简介	25
3.2 样品制备与方法	27
3.3 结果及讨论	35
3.4 结论	37
3.5 本章小结	37
4 基于太赫兹时域光谱技术的血粘度检测	38

华中科技大学硕士学位论文

4.1 血液粘稠度检测的意义	38
4.2 样品制备与方法	38
4.3 结果及讨论	42
4.4 结论	43
4.5 本章小结	44
5 总结	45
致 谢	47
参考文献	48
附录 1 攻读硕士学位期间发表论文目录	56

1 绪论

1.1 课题的研究背景

近年来,随着电子和光学技术的发展,使得太赫兹源和太赫兹探测技术取得了创造性的突破,导致受限于太赫兹源和太赫兹探测技术的太赫兹相关技术得到了飞速发展。目前太赫兹相关技术已广泛应用于国防、安检、生化卫生等许多科研和应用领域。我们通常所说的太赫兹波是指在电磁波谱上介于微波和红外之间的一小段电磁波的统称,一般来说,太赫兹波频率是处于 $0.1\text{THz}\sim 10\text{THz}$ 频率范围内,但是广义的太赫兹波其频率可以达到 100THz ,太赫兹波在电磁波谱中的位置如图 1-1 所示。

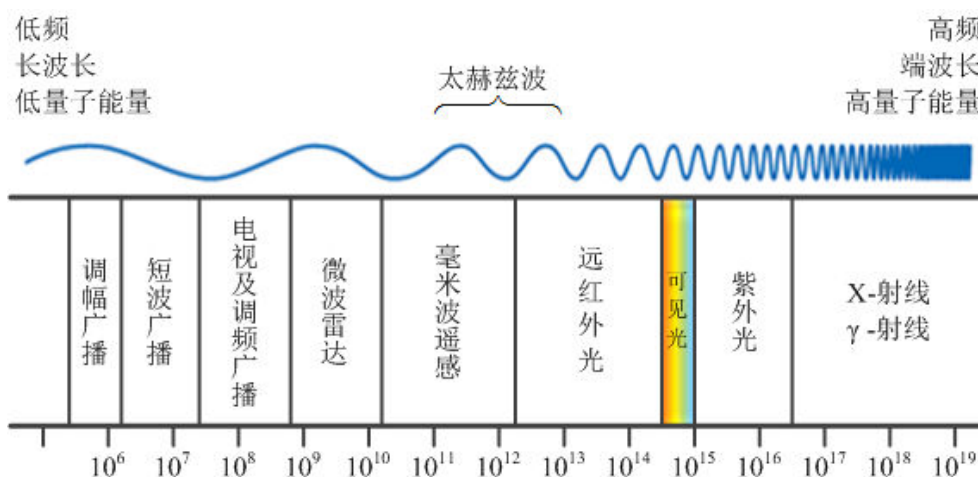


图 1-1 太赫兹在电磁波谱中的位置

与其它电磁波相比,将太赫兹波用于生物医学等领域的研究和应用有许多其独特的优势,近年来吸收了国内外学者们的广泛关注:

(1) 太赫兹波安全性高,众所周知太赫兹波的光子能量非常低,只有 X 射线的百万分之一,当把太赫兹波应用到生物医学时,对生物体或者人类进行检测和探测时,太赫兹波不会对生物系统造成化学损伤,不会致使分子电离而改变分子结构,因而不会对人类或其它生物体造成不可逆性损伤,不会像 X 射线那样引进人们对于致癌等心理恐慌。

华中科技大学硕士学位论文

(2) 太赫兹波对于生物分子等大分子具有非常高的光谱分辨率, 在经过理论计算, 像 DNA、RNA、蛋白质以及糖类等许多生物大分子内和分子间的振动和转动能级就是处于太赫兹频段内^[1], 这些是可见光、X 射线和核磁共振波谱所不具备的, 因此生物组织和细胞中跟生物分子构像有关的功能用其它检测方法是很难检测出来的, 然而可以根据太赫兹光谱深入、细致的了解其构型、构像, 甚至于可以根据太赫兹波光谱对毒品、病毒等危险物品进行探测。

(3) 太赫兹波穿透性强, 太赫兹波位于长波段, 它的干涉和衍射能力比其它电磁波要强很多, 对生物组织成像具有天然的优越性, 我们可以利用太赫兹波穿透性强、空间分辨率高这些优点对生物体或组织进行三维层析成像, 更加利于我们了解其空间结构, 再加上太赫兹波与水分子等等极性分子相互作用非常强烈, 因而对生物组织的检测太赫兹波比 X 射线等电磁波更加具有优势。

(4) 太赫兹波的相干性非常好, 太赫兹波的相干性主要还是来源于它的产生机制, 与其它电磁波探测时仅仅得到样品的光强度信息不同, 我们用太赫兹时域光谱技术可以得到待测物体的时域电场, 然后通过快速傅里叶变换可以很容易的得到太赫兹的振幅信息和相位信息, 可以更加精确的获得待测物体在太赫兹波段的相关参数, 如介电常数、折射率等。

正是由于太赫兹波具有其独特的性质, 可以说太赫兹波就是为生物医学等领域的研究和应用而生, 将太赫兹波更早更好的用于生物医学方面的研究和应用, 将给我们对生物分子、组织及个体的了解、认知及有关问题的解决提供莫大的助力。

1.2 太赫兹波的产生和探测技术

太赫兹波的产生和探测技术是严重制约太赫兹科学发展的最重要的环节之一, 近年随着太赫兹波的产生技术和探测技术取得了良好的发展, 才使得太赫兹波相关技术得到了国内外学者的广泛关注。虽然说随着科学的发展, 太赫兹波的产生和探测技术得到了很好的补充, 但是对于目前的太赫兹波的产生技术和探测技术来说, 傻、大、笨、粗四个字可以形象的对其进行概括, 高功率、性价比高、便携、能在室温下稳定工作的太赫兹产生和探测设备仍然是太赫兹科学发展过程中的硬伤, 国内外许多科研机构 and 学者们都致力于攻克这个难得, 许多相对先进的太赫兹波产生和探测技术相继

华中科技大学硕士学位论文

出现，按照太赫兹波的产生机制来分，我们将产生太赫兹波的方法主要分为电子学方法和光子学方法。

电子学方法主要是利用微波倍频技术，将微波发射器发出的低频率电磁波通过倍频技术倍频到太赫兹波段，利用这种方法产生的太赫兹源，具有功率较高而且频谱宽度比较窄的优点，非常适用于通信领域特别是极宽频带的卫星通信领域，但是利用电子倍频技术来得到太赫兹波与其它技术相比，具有成本相对较高，而且可调谐范围较窄的缺点。运用光子学方法产生太赫兹波主要可以分为非线性光学技术和超快光电子学技术。目前一些太赫兹产生技术如非线性差频方法、参量震荡方法、光泵有机气体方法等，这些方法都是基于非线性差频技术，利用非线性差频技术产生太赫兹波具有调谐方便、系统结构简单等等优点，不过同时也存在着转换效率较低的缺点。基于超快光电子学技术来发射太赫兹波的方法，一般来说，是用飞秒激光来激发半导体天线如砷化镓等或者用飞秒激光来电离空气产生大气等离子体等来产生太赫兹波。运用这两种方法来发射太赫兹波，具有频谱较宽，但是存在发射的太赫兹波功率较低，直接探测困难等缺点。

太赫兹探测技术从探测机理上来分的话，我们可以将它分为非相干探测和相干探测两类，相干探测是指基于超快光子学的电光取样技术，对太赫兹电场直接进行探测，比如说光电导天线等。非相干探测则是指基于光电转光技术，对太赫兹波的电场强度进行探测，如高雷和热释电探测器等。非相干探测和相干探测各具有其优缺点，我们太赫兹技术实用过程中，由于相干探测实现起来相对困难，所以非相干探测使用的最多。

1.3 太赫兹波对生物体影响

随着太赫兹波技术在科研、国防、安检、生物医学等方面的应用越来越广泛，太赫兹波辐射对生物体（比如说人或者动物）的安全性引起了学者们的广泛关注，虽然说太赫兹波的光子能量是 X 射线等高能电磁波的百万分之一，其本身不会对生物系统造成诸如 X 射线所产生的电离伤害，但是由于生物材料其本身对太赫兹波具有较强吸收的特点，而且生物体内各分子的振、转光谱处于太赫兹波段内，因此，生物体内的各分子是否会由于受到太赫兹辐射而对其构型、构像产生影响，从而导致该分子的

功能受到抑制进而引起生物体的各项生理机能紊乱，而且在暴露在高功率的太赫兹波辐射下，生物体上也可能产生众所周知的热效应。搞清楚太赫兹波辐射对生物体的影响及相应的时间和温度的对应关系对于我们将太赫兹波应用在生物医学领域是极其重要的。总的来说，我们把太赫兹辐射对生物体辐射所产生的影响大致分为热效应和非热效应，下面我将具体描述一下热效应对生物体、组织、哺乳动物细胞、细胞器和宏观生物大分子的影响。

1.3.1 太赫兹辐射所产生的热效应对生物体和生物组织的影响

热效应对生物体和生物组织的影响的类型以及损伤度与很多因子有关：A，与温度成指数关系；B，与辐射剂量成线性关系；C 与生物体、组织和细胞类型本身有关系；D，与组织结构及其所处宏观环境有关系；E，与新陈代谢、生理状况和细胞的微环境有关系^[2]。由于生物材料的这些影响因子大不相同，所以它们对热效应所表现出来的敏感性就不相同，显然，在这么多影响因子的作用下，我们很难定性的弄清楚生物材料具体是受哪种因子的影响，然而，所有的生物材料对于热效应都表现出大致相同的趋势，所以我们可以利用这点来研究其与辐射剂量的关系。

当生物体或者组织受到太赫兹辐射而产生热效应时，最明显的现象是：A，急性炎症响应激活；B，组织变干并且坏死；C，不可逆的结构蛋白变性，双折射效应的缺失，颜色变白^[3-5]。皮肤中的感觉神经通过感知热量是一种有害刺激，因而激活急性炎症反应，这种反应将会持续几天，在这个过程中，生物体不仅会去除这种伤害性刺激，而且还会启动伤口愈合机制。这其中主要的现象是炎症，比如说疼痛、热、红肿，这些现象的产生主要是由于持续的血液流出以便让血液中的白细胞进入这些受伤的组织以消除炎症。

当被辐射处温度继续升高到 80-100℃并持续时，生物组织主要表现出变干和坏死。事实上当被辐射处温度上升到 50-70℃并持续几分钟时，将会出现细胞外蛋白质发生不可逆型变性^[3]，结构性蛋白质，比如说纤维状胶原在温度达到 60℃并持续 1 分钟或更长时就会变性^[6]。当结构性蛋白质出现不可逆变性时就会变成白色，组织变白是组织中固定的胶原分子序列破坏而导致双折射效缺失的结果。

总的来说，当生物体受到太赫兹辐射而产生热效应，首先激活急性炎症响应，在

被辐射处产生炎症，表现出疼痛、热或者红肿等现象，随着辐射进一步加强会导致被辐射处组织变干并且坏死，使结构蛋白不可逆性变性。

1.3.2 太赫兹辐射所产生的热效应对哺乳动物细胞的影响

在太赫兹波的辐射下，细胞层面最普遍的现象：A，刺激细胞生长和新陈代谢；B，细胞形态发生变化；C，激光细胞应急反应机制；D，细胞调亡或坏死^[7-10]。细胞对于热刺激的敏感性与细胞本身决定的，但是所有的细胞对于热刺激所表现出来的响应趋势是一致的。当温度上升到 40-42℃ 对于大多数细胞来说，这不是致死温度，然而，这个辐射度将会导致一些微小的细胞形态变化，比如说细胞变扁和细胞膜的褶皱增加，这些响应是由于细胞骨架的重新组合以及肌动蛋白质膜的连接受到轻微扰动所造成的^[11]。结合这些理论，DRESSLER 等人证明，当细胞受到温和的热辐射时（40-42℃ 持续 30min 以内）能维持其整体结构不变，但是其纤维肌动蛋白网络会产生微小的扰动，致使细胞扁平化^[11]。显然，温和的热辐射可以导致细胞形态发生变化，然而这样的辐射将会刺激细胞内的信号传递，比如说细胞生长和新陈代谢^[7, 10, 12]，事实上已经证明，温和的辐射（40-42℃ 持续 30min 以内）将会导致细胞的生长速度和新陈代谢速度提高 20%^[7, 10, 12, 13]。

当哺乳动物细胞在 42-46℃ 的温度下持续 30-50min 时，将会产生一系列明显的响应：A，细胞严重变形；B，细胞外基质和细胞内肌动蛋白骨架的粘附力减小；C，抑制细胞周期进程；D，启动细胞应激反应机制。DRESSLER 等人证明，当细胞受到 45℃ 的辐射持续 30min 时，将会表现出肌动蛋白网络分解、质膜变得粗糙而且不规则、细胞尺寸变小、细胞形态逐渐向球状转变^[11]。除了以上这些变化以外，当细胞受到 43-44℃ 并持续 15-30min 辐射时，也会导致细胞周期进程受损并且触发细胞应激反应。比如说，当细胞受到 45℃ 持续 15min 辐射时，观察到了一个瞬间的 G2 期，当持续 30min 时，观察到了一个持续很长时间的 G2 和 S 期^[14]。应激反应机制包括很多细胞内反应：氧化还原反应、DNA 检测和修复、分子伴侣、水解作用、能量代谢和调亡^[15]。许多蛋白质都参与这个过程，这些蛋白质我们将它们称为最小压力蛋白质，它们在细胞遭受压力时能够马上发挥调节作用^[16]。

当哺乳动物细胞遭受到严重的热辐射温度超过 46℃ 时，将会表现出细胞内组分的

变化。这种影响包括^[11]：细胞形状的坍塌、整个肌动蛋白网络的不稳定或者瓦解、质膜和核膜破裂、细胞调亡或者坏死。一般来说，当细胞含有可利用的 ATP、氧气时会优先选择调亡模式，然而，如果没有可利用的 ATP、氧气时，细胞就会通过坏死模式死亡^[17]。

1.3.3 太赫兹辐射所产生的热效应对细胞器的影响

太赫兹辐射所产生的热效应可直接对细胞器产生影响，在细胞器损毁前一般都会经历主要细胞器外膜破裂。下面，我们将会简单的描述一下可经常观察到的热效应对胞膜、细胞骨架、线粒体、溶酶体和细胞核等的影响。

热能可以对质膜及其互联的肌动蛋白骨架产生严重的变化，这些变化包括总的细胞形态改变、膜结构蛋白的重组、肌动蛋白与质膜分离、质膜穿孔、膜通透性能变化及细胞内钙含量的变化^[11, 18-20]。令人吃惊的是，虽然细胞膜是细胞的一层至关重要的保护膜，但是有人证明，细胞膜可能是对热能敏感性最高的细胞组分^[11, 21]。事实上，一项最近的研究表明，当细胞被加热到 45℃ 并持续 30min 时，其形态就会发生变化，这个影响可能直接导致细胞骨架与细胞膜产生分离。数据还显示，这种影响当温度超过 45-56℃ 时还会加剧^[11]。

质膜对于热能的敏感性主要取决于膜本身的组成成份和性质。因此，由于每个细胞的膜的组成成份不同，所以热敏感性就取决于细胞类型^[22, 23]。研究证明，不饱和脂肪酸含量高的细胞热敏感性高，相反，含有饱和脂肪酸高的热敏感性低^[22, 23]。

热辐射能对线粒体产生一些相关的影响：A，破坏膜势能^[18, 24]；B，改变细胞氧化还原反应能力；C，能加速活性氧的消耗^[21]；D，刺激线粒体酶活性；E，抑制 ATP 的产生；F，破坏胞内蛋白^[2]。膜分裂在温和（40-45℃）情况下一般不会发生，但是当温度达到重度（50-56℃）时会产生很明显的变化^[24]。膜分裂被认为是由前调亡信号和反调亡信号家族，尤其是半胱天冬酶来调节的^[25]。总之，这些影响将会直接影响细胞内的氧化反应、增加活性氧的产量、减少 50% 柠檬酸合成酶活性、最大限度的减少 ATP 的产量^[21, 25]。事实上，一个最新的研究表明当细胞在 45℃ 持续 20min 的辐射下，其 ATP 产量将会减少将近 60%^[21]。这些主要影响也会导致基质和细胞核的不稳定，可能激活 CSR 机制和导致 DNA 损伤。

华中科技大学硕士学位论文

热辐射对溶酶体的影响^[26-29]：当温度在 41-43℃并持续 90min 时，可触发溶酶体中酶的活性。当温度更高时，例如 45℃持续 90min 时，可能导致溶酶体膜穿孔，导致脱氢酶和水解酶进入基质^[29]。因此，这些影响将会引起二次影响，例如蛋白质水解、细胞功能损伤等。

核膜是一直以来被人们认为是对热最不敏感的细胞器。这个理论似乎认为需要 56℃持续 30min 才能穿刺核膜^[11]。一个最近的研究报告提出了最有力的证据表明，细胞核是一个能够释放热响应的响应蛋白质的贮藏室^[30]。这项研究也证明一个至关重要的核结构——核矩阵，是迄今为止我们发现的对热最敏感的亚细胞结构^[30]，这个核矩阵担当着一些至关重要的功能，比如说：DNA 的复制、RNA 的转录、DNA 的修复等。因此，热冲击可能扰乱很多至关重要的细胞功能，而且这可能是致使细胞死亡最重要的环节^[14, 18, 31, 32]。

1.3.4 太赫兹辐射所产生的热效应对宏观生物大分子的影响

我们观察到的细胞和亚细胞水平热辐射对生物体的影响是热辐射对细胞内的生物分子造成损害的结果。在分子层面，当生物组织被加热时，随之而上升的温度增加了组织中水分子和生物分子的动能。当这激发能超过分子内化学键所能承受时，分子结构将会发生变化，甚至变性。

热辐射对宏观生物大分子影响可分为两个类别：超高温（50-56℃）引起不可逆变性，高温（40-48℃）引起可逆变性。普通的可逆变性包括：酶失活、蛋白质展开或变性、细胞新陈代谢加速，这些影响是由于热辐射破坏维持蛋白质分子三级结构和 DNA 结构的氢键和二硫键的结果。当细胞内的蛋白质受到可逆破坏时，哺乳动物细胞将会启动应激反应机制去修复这些损伤，相反，当蛋白质遭受不可逆损坏时，细胞将会启动水解机制在溶酶体中将其降解^[2]。

1.3.5 太赫兹辐射所产生的非热效应概念

生物组织对太赫兹有很强的吸收作用，因此，高能量的太赫兹波辐射生物材料时可能会引起热效应。但是除了传统意义上的热效应外，许多学者们认为在当太赫兹波辐射生物系统时，会对生物系统产生一些很奇特的效应，也就是非热效应。非热效应可以说是由于太赫兹波的振荡频率与生物分子的振动、振转、转动频率一致，在受到

太赫兹波辐射时，分子的构型、构像改变，从而导致该分子的功能及与该分子相关的系统功能受到影响，这是研究太赫兹与生物系统所产生的相互作用中最重要的一点。

1.4 太赫兹技术在生物医学等领域的国内外研究进展

1.4.1 太赫兹波对生物分子的影响

由于许多生物分子，比如说，糖类、蛋白质、DNA、RNA 等等的分子内和分子间的振动、转动和振转能级是处于太赫兹波频段内的，当太赫兹波辐射到生物分子或者生物体上时，由于生物分子对太赫兹波的高强度的吸收可能会导致生物分子构型、构像发生改变，从而影响其功能，这些改变如果发生在一些功能性分子如结构性蛋白、活性酶或者 DNA 等具有遗传性能的分子上，就会对生物体产生一系列无法预测的影响，因此，国内外的研究机构和学者已经对太赫兹波对生物分子的影响方面进行了研究和探索。

1991 年，GOVORUN V M 等人，做了一系列的实验探索太赫兹波对诸如白蛋白、乙醇脱氢酶、过氧化物酶和胰蛋白酶等生物分子的影响，数据显示，酶的活性取决于太赫兹波的辐射剂量，经过太赫兹波辐射后，白蛋白的结构发生了变化，作者认为太赫兹波辐射能改变蛋白质的结构^[33]。

2009 年，HOMENKO 等人做了两组实验来证明太赫兹波对两种酶的影响。A，可溶的或不可溶的磷酸酶与底物对硝基苯磷酸盐的相互作用、B，抗体和抗原的相互作用。数据显示：太赫兹对可溶的磷酸酶活性的影响不具有明显的统计意义，而固态的磷酸酶也没有发现明显的作用。但是，太赫兹波确实显著减缓了抗体和抗原的相互作用速率。作者认为在低功率的太赫兹波的辐射下，蛋白质之间识别的相互作用可能受到了干扰，比如说酶与小分子底物之间或者抗体与抗原之间^[34]。

Avital Korenstein-Ilant 等人采用 0.1THz 的连续激光器对分离的淋巴细胞为时 1:2:24h 的辐射，然后运用荧光原位杂交技术检测其 1、10、11、17 号染色体数目及其复制时间的变化。结果表明：11 和 17 号染色体是最易受创的（在经过 2 和 24h 的辐射后大约 30% 的细胞成了异倍体），然而 1 和 10 号染色体几乎不受影响。11、17 和 1 号染色体在经过 2h 的辐射后表现出了复制不同步的现象，而且所有的染色在经过 24h 的辐射

华中科技大学硕士学位论文

后都表现出了复制不同步的现象。该作者认为这些现象的产生是由于太赫兹波诱导蛋白质和 DNA 分子产生了低频集体振动所致^[35]。

此外, J.S.Olshevskaya 等据报道, 神经细胞在试管内受到大功率的太赫兹辐射时其细胞膜及其胞内结构的形态出现了异常情况^[36]。R.Shiurba 等人对低等真核细胞在低功率、非相干中心频率为 30THz 的宽频太赫兹波辐射超过 72 小时后, 其基因的表达发生了改变^[37]。W.F.Edwards 等人通过实验已经证明太赫兹波辐射主要与生物分子中的氢键相互作用^[38, 39], 并且可以引起导致蛋白质分子构象产生变化的分子内低频振动^[40]。最近的研究证明, 高功率、低频率 (2.45THz) 的太赫兹辐射可以使 DNA 短链在低于其热解链温度 (-20-20℃) 之前变性^[41]。这个实验证明高功率的太赫兹辐射可以以与热作用不同方式使 DNA 解链。G.N.Kulipanovt 等人高功率的太赫兹辐射 (2.3THz) 在缺少自由水的情况下可以破坏 DNA 双链杂交, 扰乱目标 DNA 双链之间的氢键^[42]。这说明在太赫兹辐射下, DNA 解链的机制为 DNA 双链分子之间的氢键受到了激励的变型振动。Boian S.Alexandrov 等人通过实验证明在非热作用机制下, 经过 2h 和 9h 太赫兹宽频脉冲辐射后的大鼠脑细胞中发现有脂质类包含物出现, 而且在 2h 中只有个别细胞有此现象, 这表明细胞形态学的变化与太赫兹频率和辐射时间有关系。通过荧光原位杂交和聚合酶链反应后, 发现 9h 太赫兹宽频脉冲辐射和 2h 太赫兹单频连续激光辐射后, 与本实验中的对照组相比, 热休克蛋白: 如 HSP105、HSP90、CPR 等没有表达增加, 然后 9h 太赫兹宽频脉冲辐射样品中其 Adiponectin、GLUT4、PPARG 等基因表达明显增加。这说明大鼠脑细胞在受到太赫兹辐射后, 其细胞内的基因表达出现了选择性, 而且与辐射时间和太赫兹频率有关联^[43]。

从上述实验中可以看出, 太赫兹波的这种非电离性电场以非热机制而对生物体功能产生一定的影响与那些比如说 UV、X-ray、gamma 等高能量的射线对生物体产生相互作用并且对其产生损伤的机制截然不同。P. Maniadis 等人建立的理论模型表明太赫兹辐射能够以一种非线性谐振机制诱导产生相干激发从而导致 DNA 分子局部解链。这种非线性谐振机制在太赫兹这种小振幅的场中出现的频率很高, 但是它是概率性的, 所以需要持续性长时间的辐射^[44, 45]。由这种机制而产生的构象改变随后可干扰蛋白质等生物分子的转移及结合过程, 因此就会对细胞的基因表达产生深远影响。

1.4.2 生物分子的太赫兹光谱研究进展

太赫兹光谱技术与传统的光谱分析技术, 比如说红外光谱、X 射线、荧光光谱、生物学中的荧光原位杂交技术等相比, 具有许多其独特的优势: 1) 无需标记, 荧光标记本身在样品准备过程中就是不希望引入的量, 而且它还可能会适当的修改 DNA 的构像使得 DNA 的分析过程变得复杂, 这样就会影响检测的精确性, 更有甚者, 标记过程是不可控的, 是多变的, 检测过程还受限于荧光的效率, 因为荧光是可降解的; 2) 太赫兹波的光子能量非常低, 只有 X 射线等高能射线的一百万分之一, 不会对生物系统造成化学损伤, 不会致使分子电离而改变分子结构; 3) 分子、自由基和离子的转动、振动和振转响应处于太赫兹频段, 这些是可见光、X 射线和核磁共振波谱所不具备的。因此生物组织和细胞中跟生物分子构像有关的功能用其它检测方法是很难检测出来的; 4) 太赫兹波对水分子这类极性分子很敏感, 因而对生物组织的检测太赫兹波比 X 射线更加具有优势。国内外很多研究机构和学者们在生物分子的太赫兹光谱研究方面作出了巨大贡献:

M. R.Kutteruf 等人在 77K 和 298K 温度下测得了氨基酸短链序列的太赫兹波段吸收光谱, 通过与样品的中子光谱对比, 作者证明在 1-15THz 频段内, 太赫兹吸收光谱是与氨基酸短链序列高度相关的, 而且这些氨基酸短链序列与太赫兹波相互作用仅限于分子内的氢键^[46]。

M.Walther 等人用太赫兹时域光谱仪测得了 298K 和 10K 温度下, 视黄醛三种不同结构位于 0.3~3THz 频段内的吸收光谱和色散光谱, 两种温度下的吸收光谱唯一的不同之处就在于, 在低温下, 其吸收光谱的宽吸收峰变得狭窄, 作者认为这与分子的振动模式有关系, 通过对比视黄醛吸收光谱可以大致对该分子的构型、构像进行鉴别^[47]。

Andrea Markelz 等人运用太赫兹时域光谱技术研究生物分子的构型、构像改变。得到了许多生物分子系统的太赫兹时域光谱, 并探讨了太赫兹时域光谱技术对于不同分子、单个分子单点基因突变以及分子不同构型、构像之间的鉴别能力的灵敏性问题。通过分析发现, 生物分子对太赫兹波的吸收能精准的反应分子的振动模式, 对分子的构型、构像和基因突变灵敏度很高^[48]。

张同军等人得用太赫兹时域光谱仪测得了 14 种精典糖分子和 3 种典型氨基酸在室

温环境下的太赫兹光谱特性,得到了这些分子在 0.2~2.6THz 频段内的频域谱和吸收光谱。结果表明,这些糖分子和氨基酸分子在太赫兹波段内吸收都具有特异性,可以为这些分子的指纹谱,可以对这些分子不同分子以及同分子不同构型、构像的微小差异进行鉴别^[49]。

1.4.3 生物体的太赫兹成像进展

太赫兹成像技术可以说是太赫兹科学与技术中最具有发展前景的方向之一,相比其它成像技术应用于生物医学研究领域而言,太赫兹波具有自己的超然优越性:1) 太赫兹波对生物分子中的水分子这类极性分子很敏感,因而对生物组织成像比其它成像更加具有优势;2) 太赫兹光子能量低,不会对生物组织造成电离或者化学损伤,因而对人体是无害的,这是最主要的优势;3) 太赫兹波成像空间分辨率高,可以达到几十微米,而且其穿透能力很强,可对生物系统进行层析成像,得到该系统的空间分布情况,这是其它成像技术无法超越的。

从 Hu 等人^[50]研究太赫兹成像技术,得到了样品的太赫兹图像以来,一系列新的太赫兹成像技术相继被提出。而且这一系列的新技术被广泛的运用到了生物医学领域,比如皮肤癌、乳腺癌、脑瘤成像以及牙齿、软骨组织成像等等。

2004 年, V.P.WALLACE 等人就运用太赫兹成像技术对基底细胞癌进行体内和体外研究, 研究发现, 病变组织所反射回来的太赫兹波属性与正常组织反射回的太赫兹波属性不同, 这证明太赫兹成像技术可以成功的区分出基底细胞癌组织和正常组织^[51]。

2006 年, Anthony J.Fitzgerald 等人通过对 22 名乳腺癌患者的离体样本进行太赫兹脉冲成像, 结果发现, 太赫兹成像所呈现出来的病变区域与经过病理学检测所确定的乳腺癌区域的相关系数达到了 0.82, 而且其太赫兹图像形状与显微光学图像也非常吻合^[52]。

2009 年, Philip C.等人运用太赫兹脉冲光谱技术对新鲜的人体乳腺癌组织进行了研究。通过对 20 名患者的病变组织进行研究, 发现, 病变组织与正常组织相比, 其复折射率不同, 作者根据组织对太赫兹波的吸收响应, 对组织进行了模拟成像, 发现太赫兹光谱技术和太赫兹成像技术都可以对正常脂肪乳腺组织、正常纤维乳腺组织和病

华中科技大学硕士学位论文

变组织进行区分^[53]。

2011 年, Seung Jae Oha, 等人运用太赫兹脉冲成像技术得到了新鲜正常脑组织和病变脑组织的太赫兹图像。结果证明病变脑组织对太赫兹波的反射率要明显高于正常脑组织, 作者认为太赫兹成像技术可以用于脑组织癌变的诊断技术^[54]。

2011 年, William Baughman 等人运用透射式时域光谱议通过逐个像素频域分析获得了骨组织的太赫兹光谱图像, 结果证明, 这一技术可以区分细胞类型, 得知其组成成分以及厚度等信息^[55]。

1.5 本论文的章节安排

本文选取目前比较热门的脑缺血以及血粘度为研究对像, 运用透射式太赫兹时域光谱技术对不同缺血时间的大鼠脑组织和不同浓度的动脉血液进行研究, 得到了不同时间缺血大鼠脑组织和不同浓度动脉血液的时域光谱, 通过傅里叶变换获得了对应的频域光谱, 采用新的计算方法提取大鼠脑组织和动脉血液在赫兹波吸收系数, 并加以分析, 论文主要分为六个部分:

第 1 章为绪论, 本章简要介绍了论文的研究背景, 介绍了太赫兹波的相关概念、其独特的性质, 介绍了太赫兹波的产生和探测技术, 然后分别从生物体和生物组织、哺乳动物细胞、细胞器、生物宏观大分子简要论述了太赫兹波对生物材料的热作用现象及非热效应概念, 简要介绍了太赫兹波对生物分子的影响、生物分子的太赫兹光谱研究以及生物体的太赫兹成像等的国内外研究进展, 最后介绍了本论文的章节安排。

第 2 章为太赫兹时域光谱技术与生物材料太赫兹波段参数提取模型及其软件实现, 首先对本文所运用的透射式太赫兹时域光谱技术进行了简要介绍, 然后针对由于生物材料对太赫兹波的吸收强度较高, 对生物材料的固态和液态两种属相分别提出了一种新的生物材料太赫兹波段相关参数提取方法, 运用此方法能更加精确的算出待测生物材料在太赫兹波段相关光学参数, 并简单介绍了一下我们基于这种方法编写出的参数提取软件, 运用该软件, 能更快得到待测生物样品的时域光谱、频域光谱、相位谱、吸收光谱、折射率以及消光系数等参数并进行可视化操作。

第 3 章为基于太赫兹时域光谱技术的缺血大鼠脑组织吸收特性研究, 本章首先简要论述了脑缺血的概念及脑缺血级联损伤病理过程, 介绍了实验样品制做过程及所用

华中科技大学硕士学位论文

器具，给出了本实验所用实验仪器并对其进行了一定介绍，最后就实验结果进行了简要分析及讨论。

第 4 章为基于太赫兹时域光谱技术的血粘度检测，本章首先对血粘度检测意义进行简要论述，介绍了实验过程并对实验结果进行了分析和讨论。

第 5 章为总结，本章对全文进行了总结。

1.6 本章小结

本章在一开始就简单介绍了本论文的研究背景和选题意义，论述了太赫兹波与其它电磁波相比以其独特的频率波段、极低的光子能量、较强的穿透能力以及与水相互作用强烈等特点在生物医学方面的研究和应用有其无与伦比的优势，并就太赫兹波的发射和探测技术进行了我们要介绍。然后分别从生物体和生物组织、哺乳动物细胞、细胞器以及生物大分子出发，介绍了太赫兹波辐射对生物体所产生的热效应的概念与具体影响，介绍了太赫兹波辐射所产生的非热效应概念，这对于我们将太赫兹用于生物医学方面的研究与应用时，更好的区分太赫兹波对生物系统所产生的影响是由于传统的热效应还是由于太赫兹波独特的频率波段被生物系统吸收所产生的复杂的非热效应有极大的帮助。再接着分别从太赫兹波对生物分子的影响、生物分子的太赫兹光谱研究进展以及生物体的太赫兹成像进展三个方面简要介绍了国内外研究机构和学者们太赫兹生物医学方面研究和应用的研究进展。最后就本论文的章节安排作了简要介绍。

2 太赫兹时域光谱技术与生物材料太赫兹波段光学参数提取模型及其软件实现

2.1 太赫兹时域光谱技术

太赫兹时域光谱技术 (THz-TDS) 是 20 世纪 90 年代发展起来的一种相干探测技术, 我们可以利用太赫兹时域光谱技术轻易的获得太赫兹脉冲的振幅和相位信息。根据获取样品信息的光路不同, 太赫兹时域光谱技术主要分为透射式太赫兹时域光谱技术和反射式时域光谱技术两种, 这两种技术主要是记录从样品透射或者从样品反射回来的时域电场信息以及参考样品的时域电场信息, 然后运用快速傅里叶变换, 将样品光的参考光的时域电场信息转换成样品和参考的频域谱, 通过对频谱数据进行分析和处理, 通过相关计算我们可以直接获得该待测样品在太赫兹波段的介电常数、折射率和吸收系数等光学参数, 从而实现对行测样品进行鉴别, 得到样品的物理化学信息。由于反射式太赫兹时域光谱系统对实验技术、设备要求以及数据处理难度比较高, 因此在通常的科研中使用的或者所提到的太赫兹时域光谱技术通常是指透射式太赫兹时域光谱技术。

一个典型的透射式太赫兹时域光谱系统的原理示意图如图 2-1 所示。当一束飞秒激光器经过半波片后, 就会被偏振分光片分为两束光, 与其它实验设备一样, 我们称之为泵浦光和探测光。泵浦光, 在经过衰减片后由反射镜反射到由两块反射镜组成的电动平移台, 然后由 M3~M6 反射镜反射至透镜 L1 对其进行准直和聚焦入射到太赫兹发射器——光电导天线上, 产生太赫兹辐射; 探测光, 经过 M7~M12 反射至透镜 L2, 对其进行准直和聚焦后入射到实验系统中所使用的太赫兹探测器上。经过人为设置的时间延迟, 从而实现对样品的太赫兹信号的相干探测。

太赫兹时域光谱技术主要是直接记录从样品或者参考样品透射或者反射回来的太赫兹电场振幅随时间的变化 $E_{THz}(t)$ 。然后对 $E_{THz}(t)$ 进行傅里叶变换, 从而得到太赫兹电场振幅和相位的频谱信息, 即:

$$\tilde{E}(\omega) \equiv A(\omega) \exp[-i\phi(\omega)] = \int E_{THz}(t) \exp(-i\omega t) dt \quad (2-1)$$

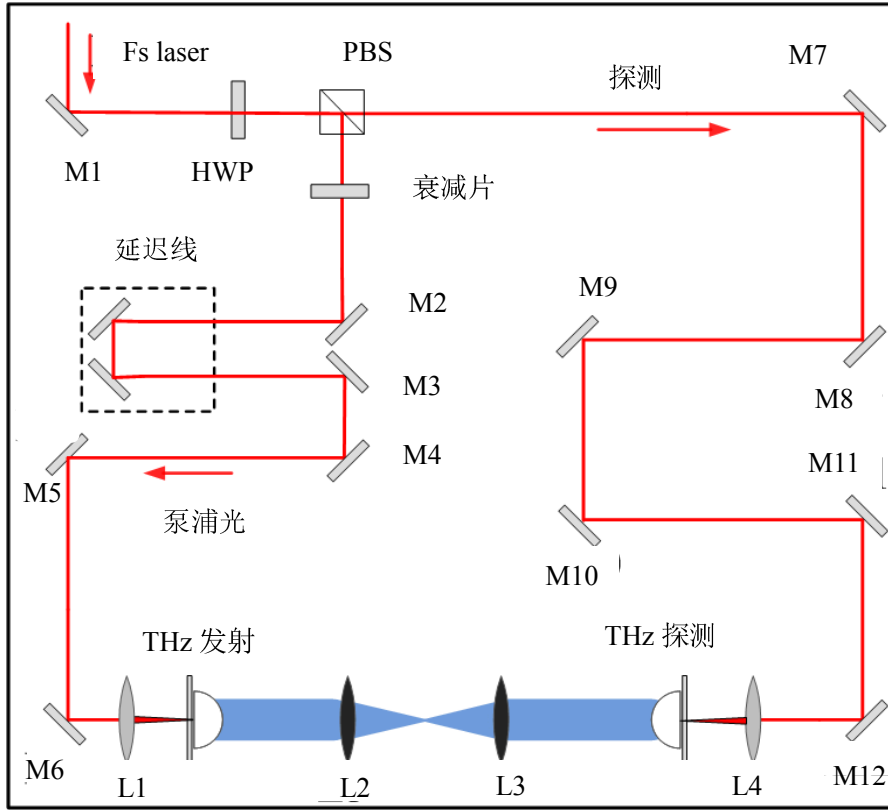


图 2-1 太赫兹时域光谱系统(TDS)原理示意图。Fs laser 表示飞秒激光器，HWP 表示半波片，PBS 表示偏振分光棱镜，时间延迟线由固定在一维电控平移台上的两片反射镜组成，M1 至 M12 表示对 fs 激光的高反镜，L1 和 L2 表示对 fs 激光的聚焦透镜，L3 和 L4 表示聚乙烯透镜，组成太赫兹共焦系统

当我们利用透射式太赫兹时域光谱仪时，首先探测放置所设定的参考样品时或者不放置任何样品(以空气或者氮气为参考介质)的时域太赫兹信号，我们称此时所获得的信号为参考信号，并对这个信号进行快速傅里叶变换，从而得到其频谱信息为 $A_r(\omega)\exp[-i\phi_r(\omega)]$ ；然后，探测透过样品的太赫兹时域信号，将此时所得的信号称为样品信号，经过快速傅里叶变换，得到样品信号的频谱为 $A_s(\omega)\exp[-i\phi_s(\omega)]$ 。经过一定的计算，就可以得到待测样品在太赫兹波段的相关光学参数，即：

$$\begin{aligned} T(\omega) &= \frac{A_s(\omega)}{A_r(\omega)} \\ \alpha(\omega) &= \frac{1}{d} \ln T = \frac{1}{d} \ln \frac{A_s(\omega)}{A_r(\omega)} \\ n(\omega) &= 1 + \frac{[\phi_s(\omega) - \phi_r(\omega)]c}{d\omega} \end{aligned} \quad (2-2)$$

其中 $T(\omega)$ 、 $\alpha(\omega)$ 和 $n(\omega)$ 分别表示所测试的样品在太赫兹频段内的光学常数，即样品的透过率、吸收系数和折射率。 d 表示待测样品厚度， c 表示真空中的光速。因为从太赫兹时域光谱仪所得到的样品信号中，我们可以轻易的获得样品的振幅和相位信息，经过计算就可以得到样品在太赫兹波段内的相关光学常数，如折射率和吸收系数等，并不需要运用克拉默斯-克勒尼希(Kramers-Kronig)关系变换来得到，这是太赫兹时域光谱技术相比于其它的光谱技术如傅里叶变换光谱仪、红外光谱仪的优势所在。

由于太赫兹脉冲的宽度是处于 ps 量级，因此太赫兹时域光谱技术具有非常强的时间分辨本领，而且很多生物分子尤其是小分子比如氨基酸、单糖、二糖等在太赫兹波段具有明显的特征吸收峰，这使得我们可以运用太赫兹时域光谱技术对这些物质进行鉴别或者根据其吸收特征去研究其物理和化学原理。

2.2 生物材料太赫兹波段参数提取模型及软件实现

生物材料由于含水量大，因此对太赫兹波的吸收较强烈，这对于将太赫兹波技术运用到生物医学领域带来了极大的挑战。为了避免生物材料中水分子对太赫兹波的吸收，目前国内外的许多研究都是以聚乙烯或者聚四氟乙烯等化学粉末与干燥的生物材料混合压片或者经过干燥处理的生物组织样本为研究对象，这显然使得太赫兹在生物医学领域的应用受到了很大的限制，而且得不到真实想要的结果。为了更进一步将太赫兹波技术应用到生物医学领域，将新鲜的组织样本或者液体样本取代以聚乙烯或者聚四氟乙烯等化学粉末与干燥的生物材料混合压片或者经过干燥处理的生物组织样本作为研究对象是势在必行的，那么，受限于生物材料对太赫兹波的强烈吸收，就必需将新鲜的样本尺寸控制在微米级别以确保获得信号，这里将会出现一个新问题，那就是菲涅尔效应，用传统的计算模型和计算方法很难计算出菲涅尔效应所带来的影响，因而无法得到样本在太赫兹波段真实的光学参数，针对这个情况，本章通过建立新模

华中科技大学硕士学位论文

型和算法避免了菲涅尔效应的影响，能较精确的计算出生物样本在太赫兹波段的相关光学参数，并基于此方法运用 Python 语言编写了一套软件，通过此软件，我们能更加快捷方便获得所需要的光学参数并可以对其进行可视化操作。

在正入射的情况下（如图 2-2 所示）：

当样品池中为空气和样品时，其太赫兹波的电场强度可分别表示为：

$$\tilde{E}_{empty} = \tilde{E}_0 t_{01} P_1(d_1) t_{10} P_0(d_2) t_{01} P_1(d_1) t_{10} \quad (2-3)$$

$$\tilde{E}_{sample} = \tilde{E}_0 t_{01} P_1(d_1) t_{12} P_2(d_2) t_{21} P_1(d_1) t_{10} \quad (2-4)$$

其中 $t_{mn} = 2\tilde{n}_m / (\tilde{n}_m + \tilde{n}_n)$ 为正入射情况下的透射系数， \tilde{n}_m ， \tilde{n}_n 分别是入射和出射介质的复折射率， $\tilde{n} = n - ik$ ， k 为消光系数，它是用来衡量光在材料传播过程中衰减程度的物理量， $P_m(d) = \exp(-i\omega\tilde{n}_m d / c)$ 为介质 \tilde{n}_m 中的传播因子，以通过空样品池的电场强度作为参考光，样品池中存在样品时为信号光，则：

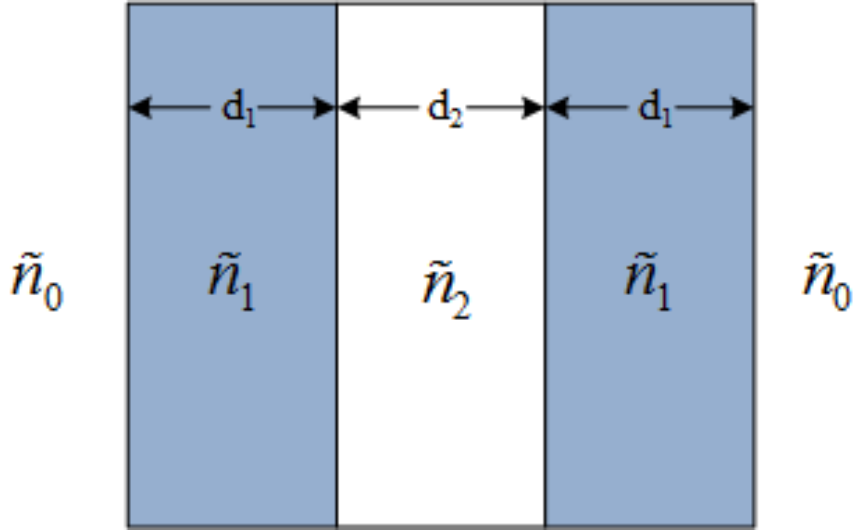


图 2-2 样品池示意图

$$\frac{\tilde{E}_{sample}}{\tilde{E}_{empty}} = \frac{\frac{2\tilde{n}_1}{\tilde{n}_1 + \tilde{n}_2} \exp(-i\omega\tilde{n}_2 d_2 / c) \frac{2\tilde{n}_2}{\tilde{n}_1 + \tilde{n}_2}}{\frac{2\tilde{n}_1}{\tilde{n}_1 + \tilde{n}_0} \exp(-i\omega\tilde{n}_0 d_2 / c) \frac{2\tilde{n}_0}{\tilde{n}_1 + \tilde{n}_0}} = \frac{\tilde{n}_2 (\tilde{n}_1 + \tilde{n}_0)^2}{\tilde{n}_0 (\tilde{n}_1 + \tilde{n}_2)^2} \exp(-i\omega(\tilde{n}_2 - \tilde{n}_0) d_2 / c) \quad (2-5)$$

将太赫兹电场强度用模和幅角形式表达有：

$$\frac{\tilde{E}_{sample}}{\tilde{E}_{empty}} = \frac{|\tilde{E}_{sample}|}{|\tilde{E}_{empty}|} e^{-i(\varphi_{sample} - \varphi_{empty})} \quad (2-6)$$

由 (2-5) 和 (2-6) 得：

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{|\tilde{E}_{sample}|}{|\tilde{E}_{empty}|} = \frac{4(n_0 + n_1)^2 \sqrt{n_2^2 + k^2}}{n_0 [(n_1 + n_2)^2 + k^2]} e^{-\omega k d_2 / c} \\ \varphi_{sample} - \varphi_{empty} = \frac{n_2 - n_0}{c} \omega d_2 - \arctan\left(-\frac{k}{n_2}\right) + 2 \arctan(-k / (n_1 + n_2)) \end{array} \right. \quad (2-7)$$

由于生物体对太赫兹波的吸收强度相对较大，因而式 (2-7) 中后两项不能被忽略，可以根据这个超越方程提取出所测生物样品的吸收系数等相关参数。由于超越方程难解，为了能绕过这个超越方程而得到所测生物材料的相关太赫兹参数，本论文对于生物材料提出了一种新的检测方法。

2.2.1 固体生物材料的太赫兹波段光学参数提取模型

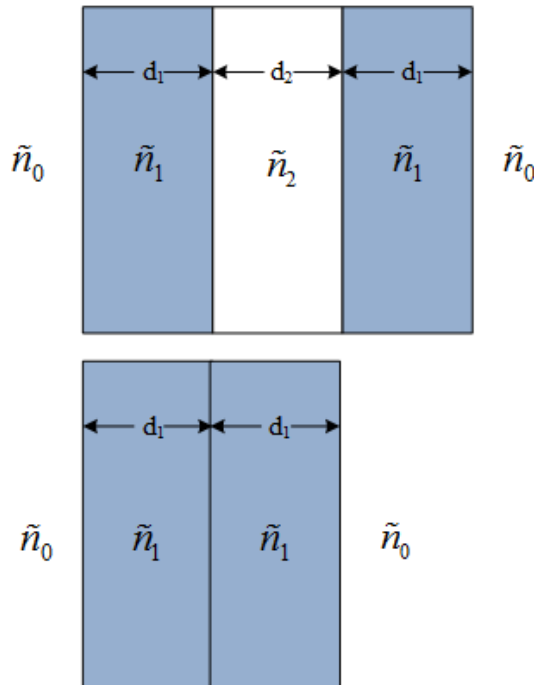


图 2-3 样品池示意图

当生物材料为固体形态时，我们采用平板夹紧时为参考光如图 2-3 所示，那么，参考光的电场可表示为：

$$\tilde{E}_{empty} = \tilde{E}_0 t_{01} P_1(d_1) t_{11} P_0(\varepsilon) t_{11} P_1(d_1) t_{10} \quad (2-8)$$

样品池夹紧之后之间的距离 ε 很小，考虑光程差相等的情况下，通过不同厚度的样品，由（2-3）和（2-8）得：

$$\frac{\tilde{E}_{sample}}{\tilde{E}_{empty}} = \frac{t_{12} P_2(d_2) t_{21}}{P_0(\varepsilon) P_0(d_2)} = \frac{\frac{2\tilde{n}_1}{\tilde{n}_1 + \tilde{n}_2} \exp(-i\omega\tilde{n}_2 d_2 / c) \frac{2\tilde{n}_2}{\tilde{n}_1 + \tilde{n}_2}}{\exp(-i\omega\tilde{n}_0 d_2 / c) \exp(-i\omega\tilde{n}_0 \varepsilon / c)} = \frac{4\tilde{n}_1 \tilde{n}_2}{(\tilde{n}_1 + \tilde{n}_2)^2} \exp(-i\omega(\tilde{n}_2 - \tilde{n}_0) d_2 / c) \quad (2-9)$$

化简得：

$$\begin{cases} \left| \frac{\tilde{E}_{sample}}{\tilde{E}_{empty}} \right| = \frac{4n_1 \sqrt{n_2^2 + k^2}}{(n_1 + n_2)^2 + k^2} e^{-\omega k d_2 / c} \\ \varphi_{sample} - \varphi_{empty} = \frac{n_2 - n_0}{c} \omega d_2 \end{cases} \quad (2-10)$$

通过（2-10）式，我们可以更加准确的得到固体生物材料在太赫兹波的特性。

2.2.2 液体生物材料的太赫兹波段光学参数提取模型

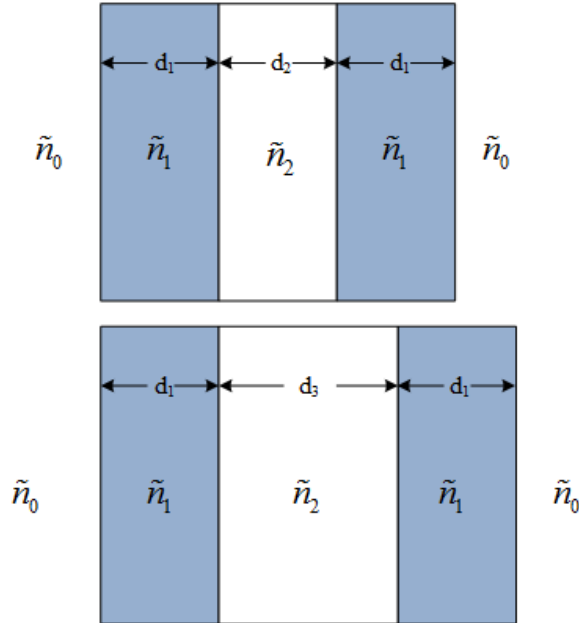


图 2-4 样品池示意图

当待测样品为液态时，我们可选取可活动的样品池如图 2-4 所示，待测厚度分别为 d_2 和 d_3 的样品，其中 $d_2 \neq d_3$ ，分别作为参考和待测样品，那么：

华中科技大学硕士学位论文

$$\tilde{E}_2 = \tilde{E}_0 t_{01} P_1(d_1) t_{12} P_2(d_2) t_{21} P_1(d_1) t_{10} \quad (2-11)$$

$$\tilde{E}_3 = \tilde{E}_0 t_{01} P_1(d_1) t_{12} P_2(d_3) t_{21} P_1(d_1) t_{10} \quad (2-12)$$

$\Delta d = d_3 - d_2$ 为液体厚度差, Δd 内的空气传输因子 $P_0(\Delta d)$ 为:

$$P_0(\Delta d) = \exp(-i\omega \tilde{n}_0 \Delta d / c) \quad (2-13)$$

考虑光程差相等的情况下, 通过不同厚度样品:

$$\frac{\tilde{E}_3}{\tilde{E}_2} = \frac{P_2(d_3)}{P_0(\Delta d) P_2(d_2)} = \frac{\exp(-i\omega \tilde{n}_2 d_3 / c)}{\exp(-i\omega \tilde{n}_2 d_2 / c) \exp(-i\omega \tilde{n}_0 \Delta d / c)} = \exp(-i\omega(\tilde{n}_2 - \tilde{n}_0) \Delta d / c) \quad (2-14)$$

化简得:

$$\begin{cases} \left| \frac{\tilde{E}_{d_3}}{\tilde{E}_{d_2}} \right| = e^{-\omega k \Delta d / c} \\ \varphi_{d_3} - \varphi_{d_2} = \frac{n_2 - n_0}{c} \omega \Delta d \end{cases} \quad (2-15)$$

计算折射率与消光系数有:

$$\begin{cases} \kappa = \frac{c}{\omega \Delta d} \ln \left(\left| \frac{\tilde{E}_{d_2}}{\tilde{E}_{d_3}} \right| \right) \\ n_2 = n_0 + \frac{c}{\omega \Delta d} (\varphi_{d_3} - \varphi_{d_2}) \end{cases} \quad (2-16)$$

从式(2-16)中我们就可以比较精确的得到液态生物样品的太赫兹相关光学参数, 而无需计算超越方程, 计算简便。

2.2.3 生物材料太赫兹参数提取软件实现

为了能更快, 更方便得到实验中所测生物样品的太赫兹参数, 我们将上述算法用 Python 语言固化到软件中。Python 语言是一种面向对象、解释型计算机程序设计语言, 这种语言具有语法简洁而清晰、具有丰富和强大的类库、简单、易学、速度快等优点, 看一个写的好的 Python 程序, 你会感觉就像阅读一篇好的英语文章一样, 这样你能够专注于去解决问题而不是花大量的时间去搞明白语言自身, 学习一些繁杂的语法, 记很多规则, Python 语言的底层语言是运用用 C 语言写的, 这样它的运行速度就会非常

华中科技大学硕士学位论文

快速，最重要的一点就是，该语言是一免费、开源的，使用者可以自由地发布本软件的拷贝、了解该语言的源代码、对其做改动，不用考虑任何版权和费用问题。

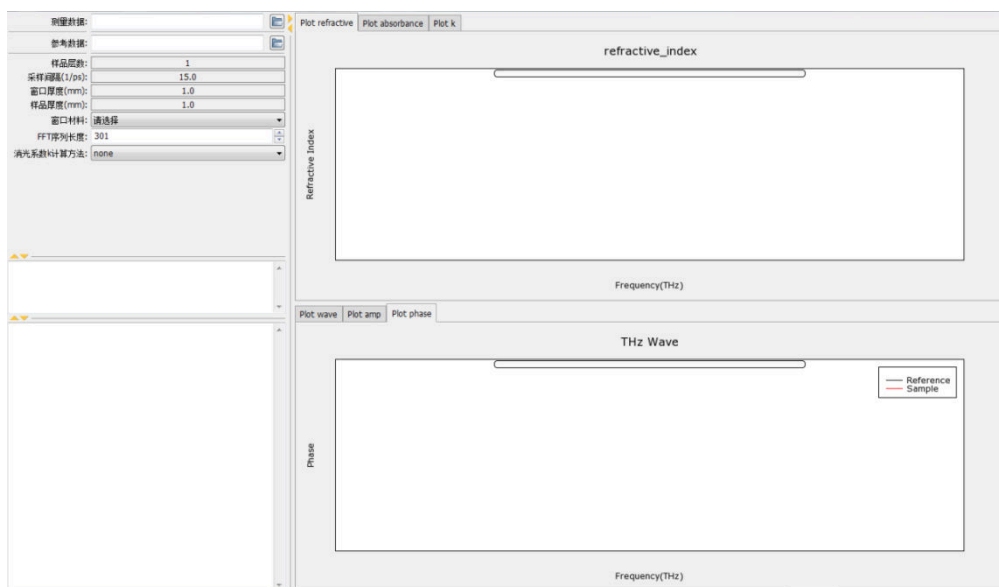


图 2-5 太赫兹光谱处理软件截图

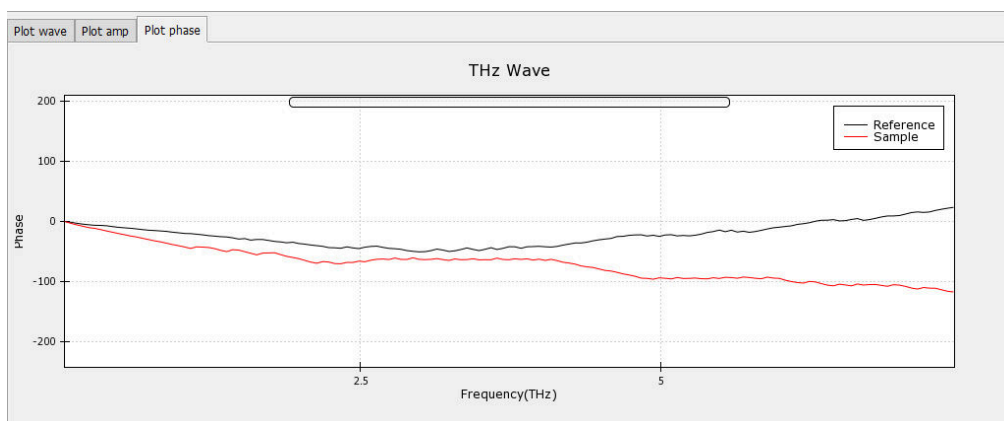


图 2-6 太赫兹光谱处理软件相位截图

软件界面如下图 2-5 所示，软件分为功能区和结果展示区两个部分，软件左半部分为功能区，在功能区最上面我们可以导入所得太赫兹时域光谱的样品数据和参考数据，在功能区下半部分为实验参数选取窗口，从图 2-5 中我们可以看到，该软件可以对样品层数、采样间隔、窗口厚度、样品厚度、窗口材料、FFT 序列长度和消光系数

华中科技大学硕士学位论文

计算方法进行选择，点击每一个选项，可以从右边选择所对应的实验参数。右边结果展示区可以为我们显示实验所得数据经过相关计算后所得的时域光谱、频域光谱、相伴谱、吸收系数、折射率和消光系数等参数，分别点击结果展示区中的相关选项就可以得到我们想要的结果，如图 2-6 至图 2-8 所示。

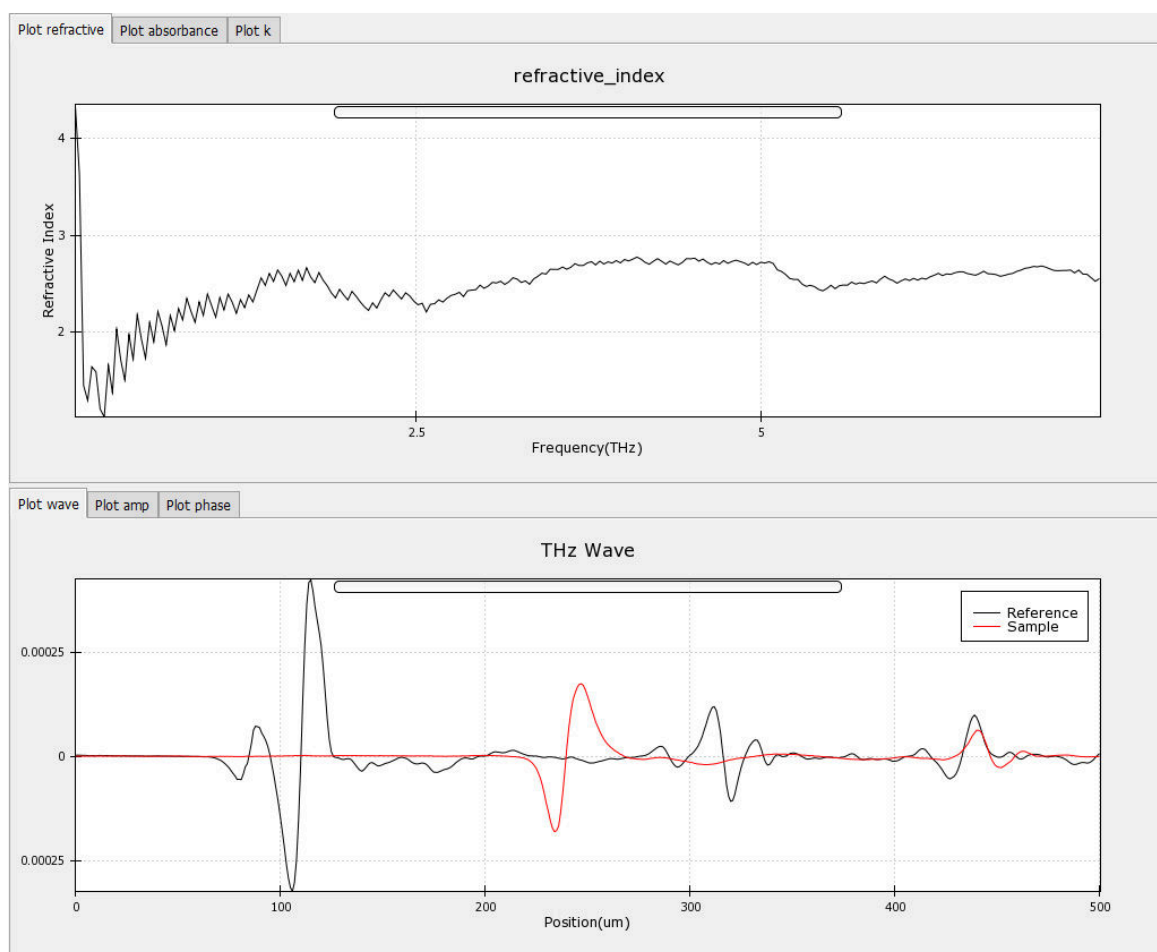


图 2-7 太赫兹光谱处理软件折射率和时域光谱截图：其中上半部分为被没样品在太赫兹波段的折射率随频率的变化情况，下半部分为被测样品的太赫兹时域光谱图

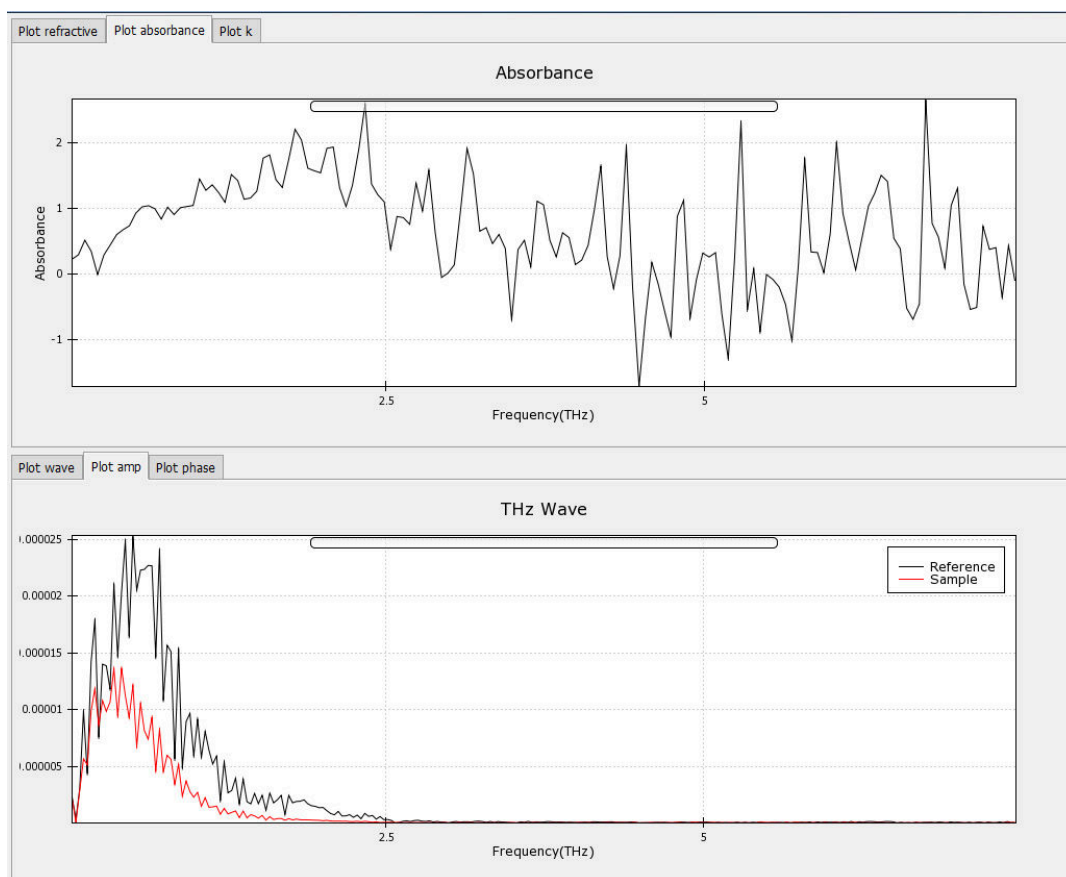


图 2-8 太赫兹光谱处理软件吸收系数和频域光谱截图：其中上半部分为被测样品对太赫兹波的吸收系数随频率的变化情况，下半部分为被测样品的太赫兹频域光谱图

2.3 本章小结

本章首先对太赫兹时域光谱技术进行了简要介绍，然后就太赫兹技术在生物材料的研究和应用必须采用新的光学参数提取方法进行了论述。由于生物材料含水量较大，生物材料对太赫兹波的吸收较强烈，使太赫兹波技术在生物医学等研究领域的应用只能限于干粉压片或者经过干燥冷冻处理的生物材料，受到了很大的局限性，为了打破这种局限，对新鲜的或者含水的生物样品进行研究，必然要降低样品厚度，在这种情况下，传统的测量方法不能较精确的测量出生物材料在太赫兹波段的光学参数，迫使我们必须更新测量方法。针对生物材料的两种不同状态（即：固态和液态），通过建立新的参考光模型，既提高了实验的精确性，又省去了解超越方程的困难。最后对

华 中 科 技 大 学 硕 士 学 位 论 文

基于些光学参数提取方法运用 Python 语言所编译的太赫兹光谱处理软件功能进行简要介绍，通过此软件，我们在实验过程中能更快更方便的得到所需光学参数。

3 基于太赫兹时域光谱技术的缺血大鼠脑组织吸收特性研究

3.1 脑缺血简介

脑缺血是目前世界上一个很常见的疾病，致死、致残率相当高，一旦患病将会给患者及其家属带来了极大的负担，其发病机理主要有由于脑动脉狭窄、闭塞或者破裂造成该动脉所支配的区域脑组织缺血和体循环障碍，如低血压、心脏骤停、失血性休克等原因所引起的大脑缺血两种^[56, 57]。脑组织是由负责处理和储存与脑功能相关信息的神经元与起到支持作用并给神经元供能的神经胶质细胞所构成，其本身不具备能量储存功能，并且能量消耗极大，资料显示脑组织能量消耗大约占全身能量的 20%。由于脑细胞的不可再生性，因而脑缺血对脑组织所产生的损伤是不可估量的，它主要涉及兴奋性氨基酸释放、细胞内钙离子超载、梗死周围去极化以及炎症四个方面，它们之间相互重叠、相互作用，其机理极其复杂^[58]。当脑组织缺血时，细胞就处于缺氧、缺养料的极端环境，细胞的呼吸作用逐渐由有氧呼吸过渡到无氧呼吸，这不仅导致胞内酸碱度失衡，还导致胞膜能量供应不足，从而影响胞膜的钠、钾离子泵功能失调，进而导致胞膜去极化，电压依赖性的钙离子通道被打开，钙离子内流，兴奋性氨基酸如谷氨酸大量释放，由于能量缺乏，导致谷氨酸的重摄取受阻，进而胞外大量谷氨酸堆积，使得谷氨酸受体(NMDA)被大量激活，将使依赖于 NMDA 受体的钙离子通道激活，进一步导致钙离子内流，胞内钙离子超载，超载的钙离子作为主要的第二信使，使得胞内 NOS、脂酶、蛋白酶、核酸内切酶等一系列酶被激活，介导了胞内一系列依赖钙离子的生化反应，引起 DNA、蛋白质、脂类降解、氧自由基形成、线粒体功能障碍、能量耗竭等，导致神经元逐步变性、坏死^[58-60]。脑缺血损伤级联反应流程如图 3-1 所示。由于脑细胞的不可再生性，因而脑缺血对脑组织所产生的损伤是不可估量的，正因为如此，国内外投入了大量的人力、物力和财力来研究脑缺血级联损伤机制。

本章节主要是以大鼠不同缺血脑组织为实验对象，运用透射式太赫兹时域光谱技术对其进行探测，通过快速傅里叶变换并经过相关计算从而得到不同缺血时间的大鼠脑组织对于太赫兹波的吸收系数，并对其进行研究和分析，希望借助于太赫兹时域光谱技术从分子机制上理解脑缺血级联反应。

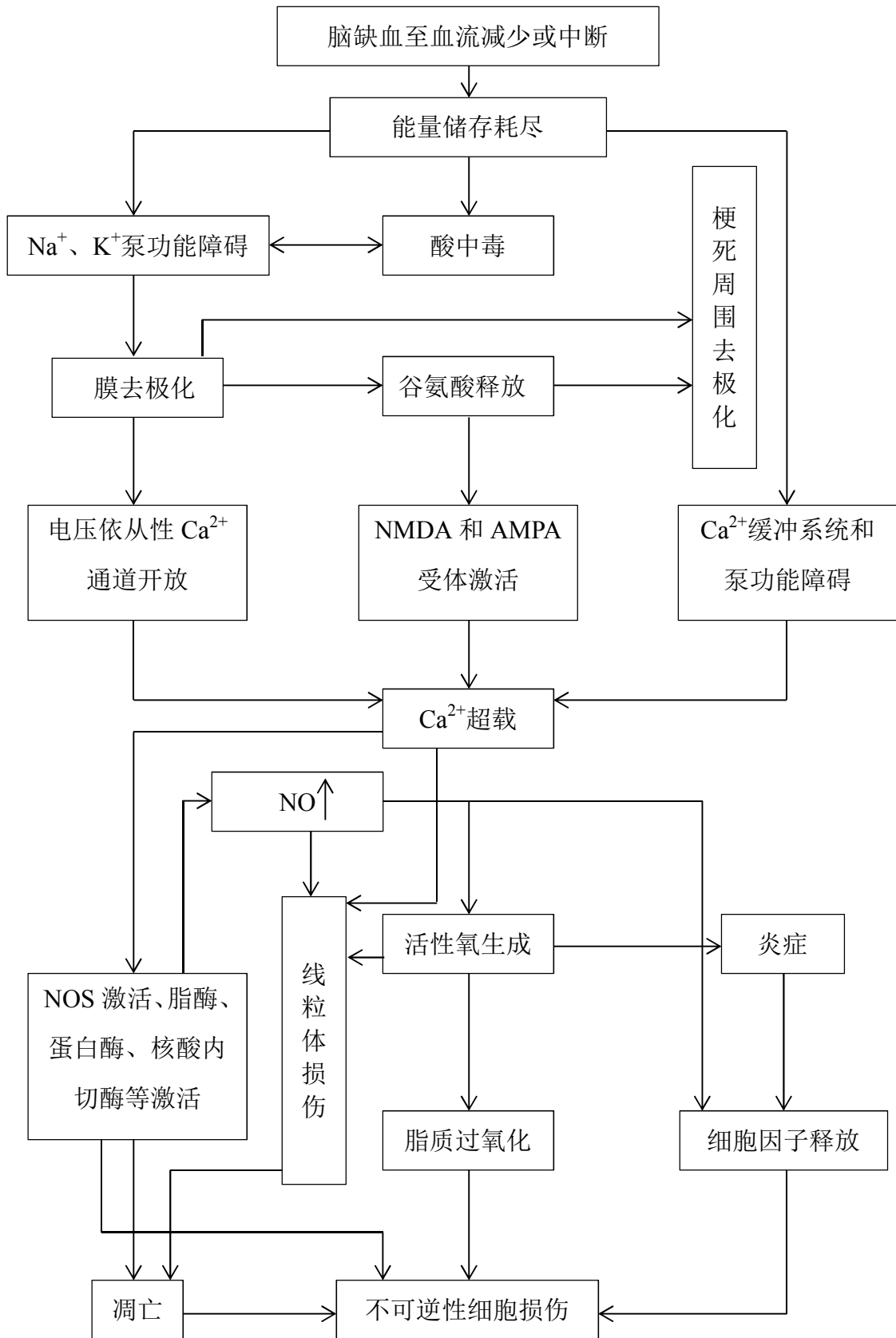


图 3-1 脑缺血级联损伤流程图

3.2 样品制备与方法

3.2.1 实验动物及分组

60 只健康成年雄性 SD 大鼠，体质量 240g~280g（来源于中国工程物理研究院流体物理研究所物理与生物医学交叉实验室），将所有大鼠随机分为缺血 0h、1h、3h、6h、12h、24h 组，每组 10 只，其中缺血时间为 0h 的为对照组，1h、3h、6h、12h、24h 组为缺血实验组。

3.2.2 动物模型制备

所有脑缺血实验组动物皆采用线栓法制备 MACO 模型^[61]。实验动物用 5%水合氯醛（35mg/kg）腹腔注射麻醉后仰卧固定于手术台上，颈部备皮。用碘伏消毒颈部皮肤，暴露右侧颈总动脉，找到颈外动脉和颈内动脉的分叉。将栓线（由北京沙东生物技术有限公司提供）由颈总动脉插入，经颈内动脉向颅内方向推进至栓线标记到达分叉处。大鼠出现呼吸加速，心跳增快提示模型成功。固定栓线，缝合皮肤^[62]。

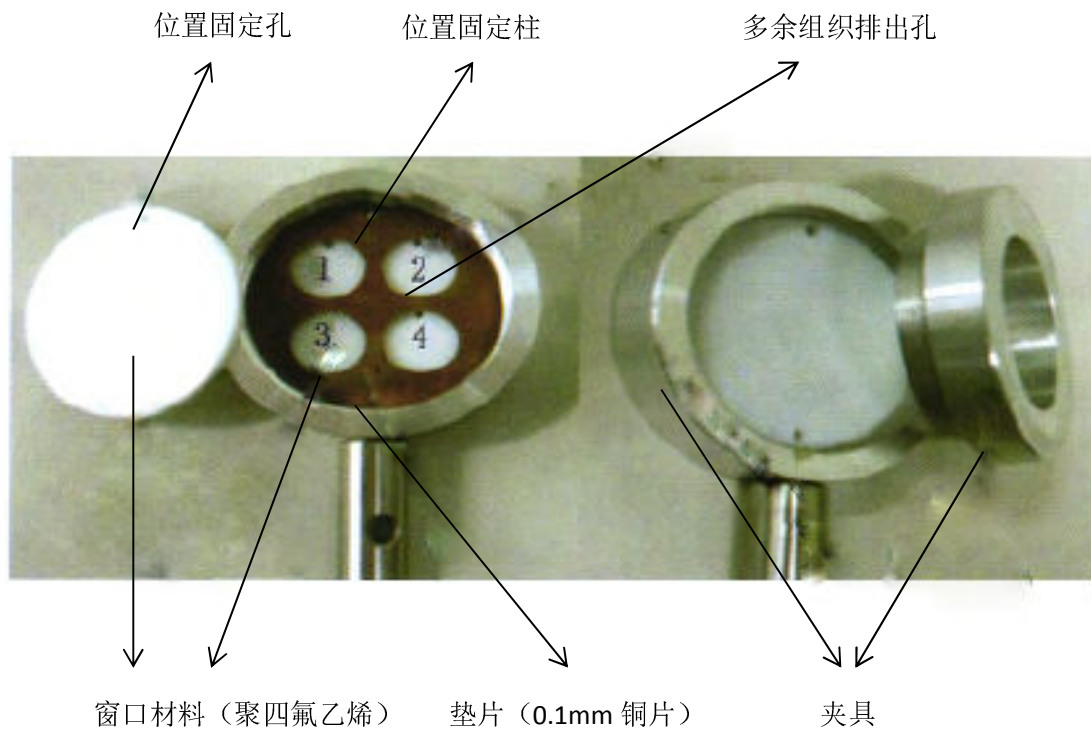


图 3-2 鲜脑组织太赫兹时域光谱检测模具

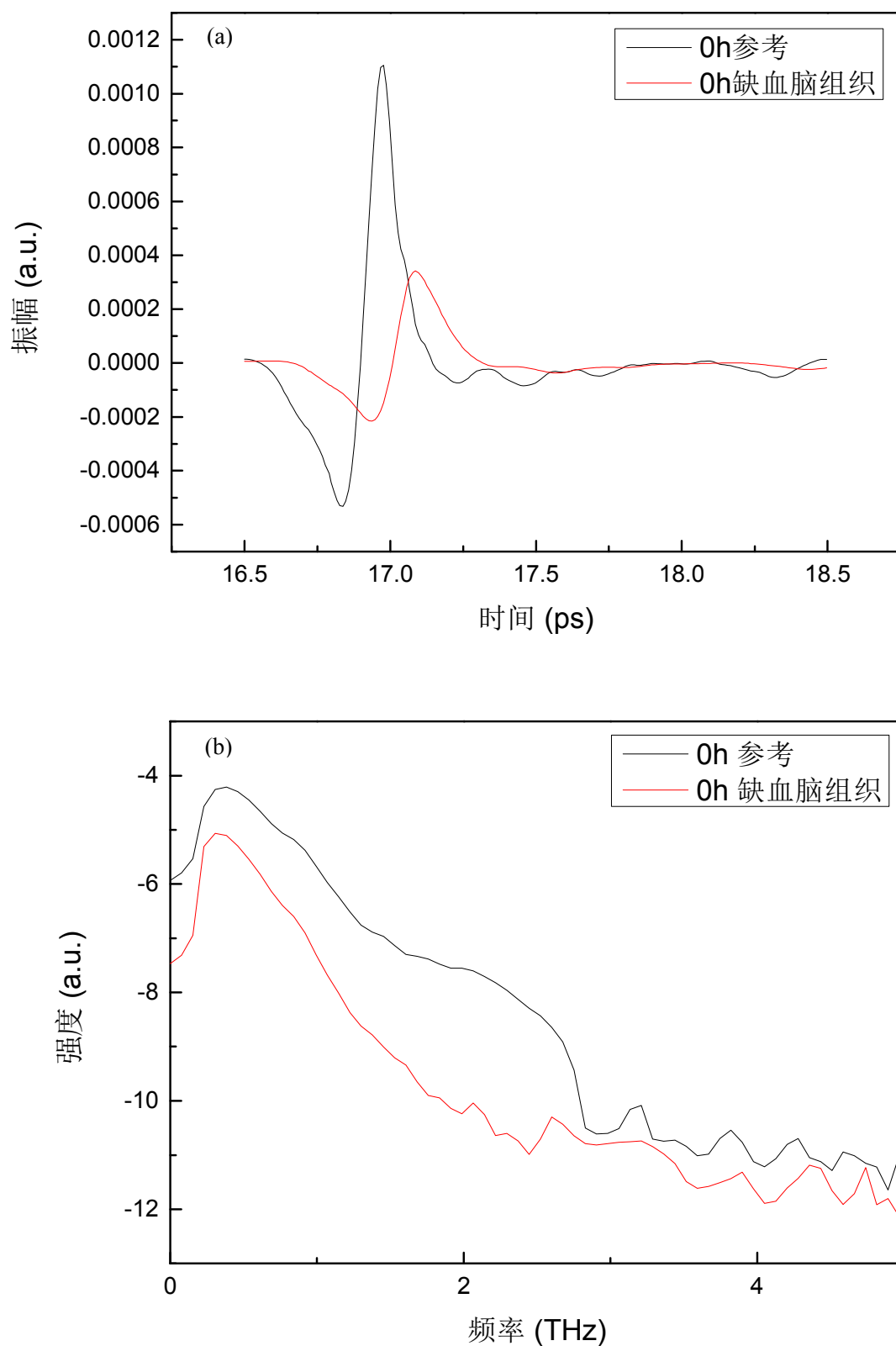


图 3-4 缺血时间为 0h 脑组织的太赫兹时域光谱及频域光谱：其中(a)为时域光谱；(b)为频域光谱

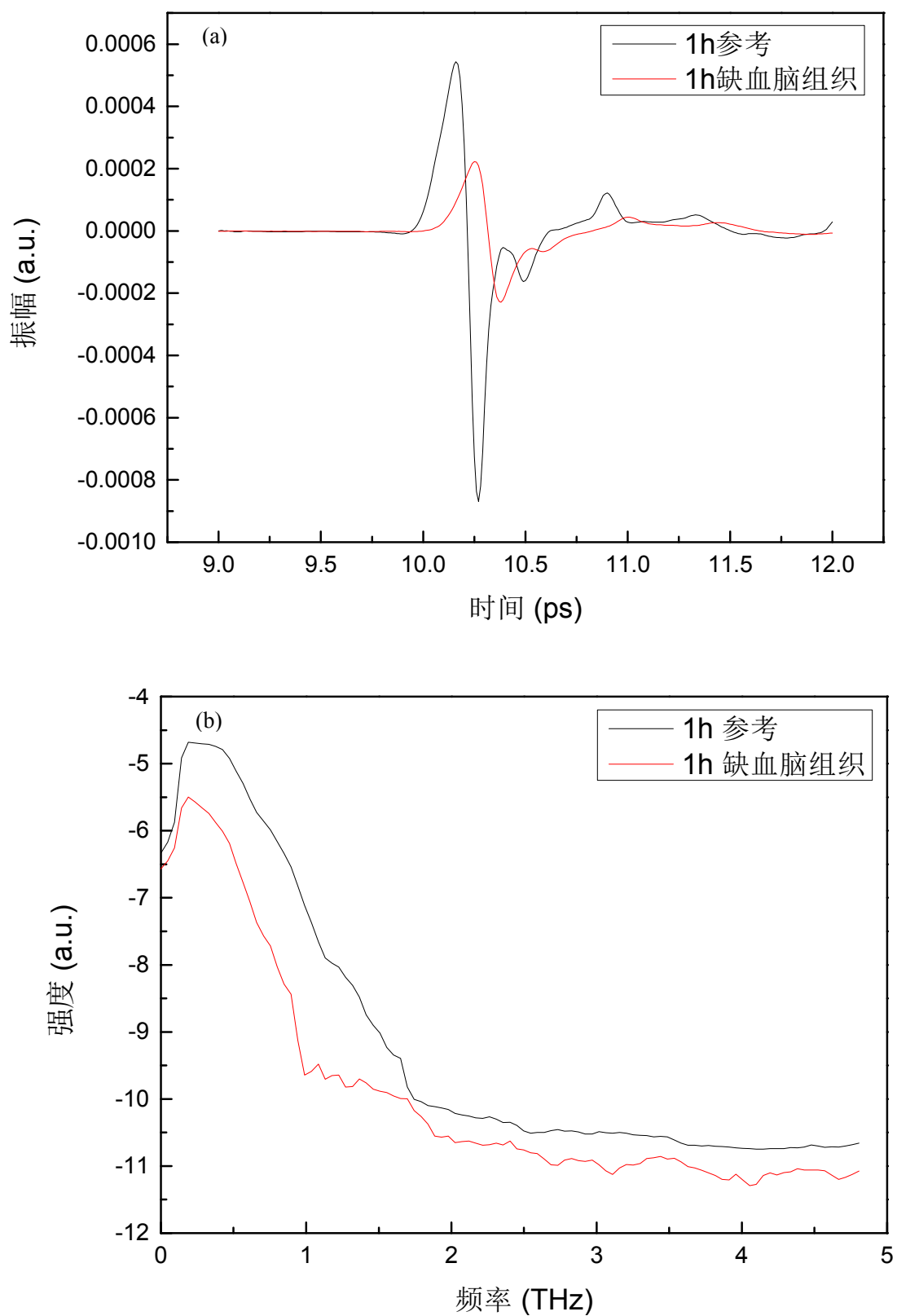


图 3-5 缺血时间为 1h 脑组织的太赫兹时域光谱及频域光谱:其中(a)为时域光谱; (b)为频域光谱

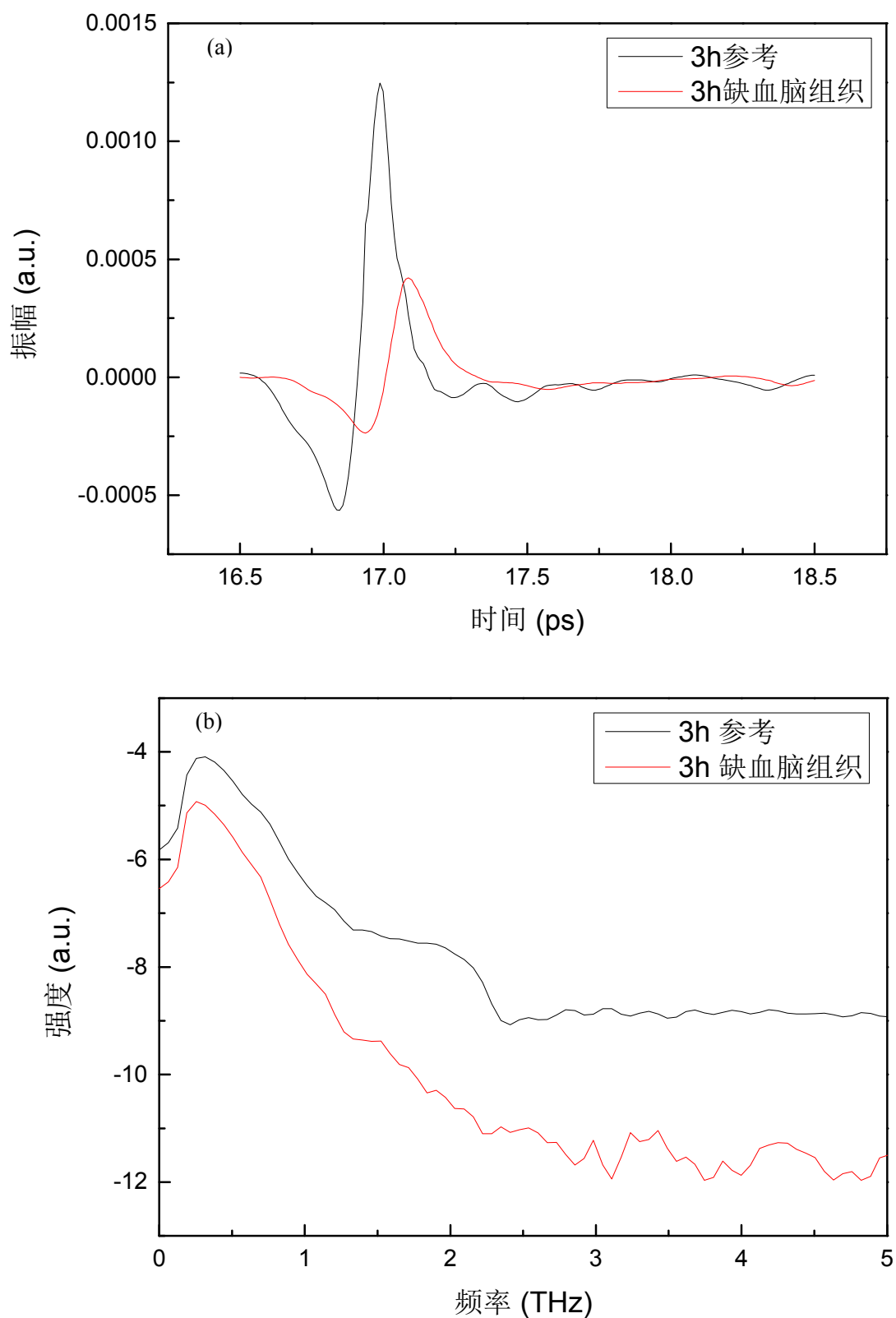


图 3-6 缺血时间为 3h 脑组织的太赫兹时域光谱及频域光谱:其中(a)为时域光谱; (b)为频域光谱

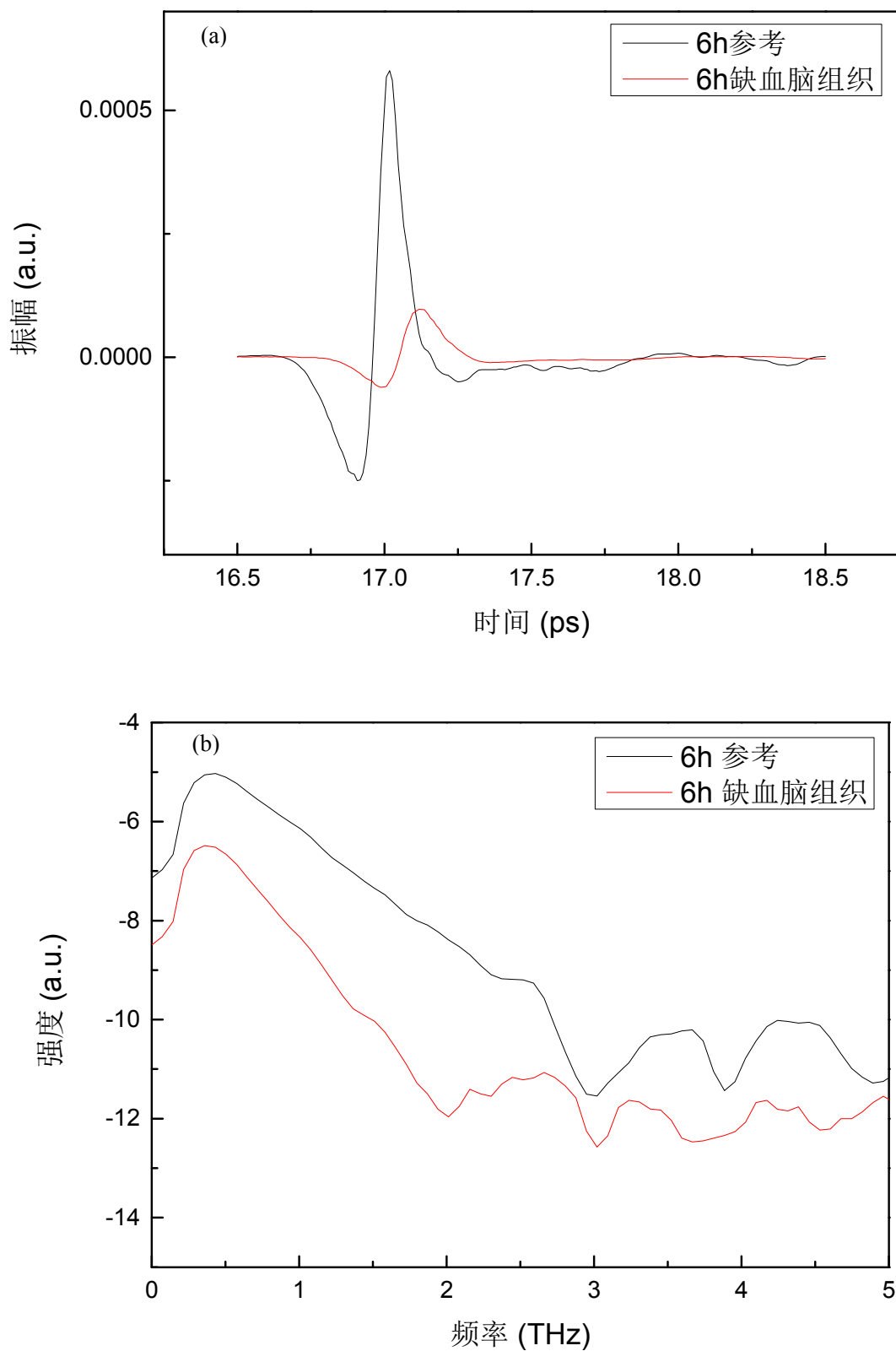


图 3-7 缺血时间为 6h 脑组织的太赫兹时域光谱及频域光谱:其中(a)为时域光谱; (b)为频域光谱

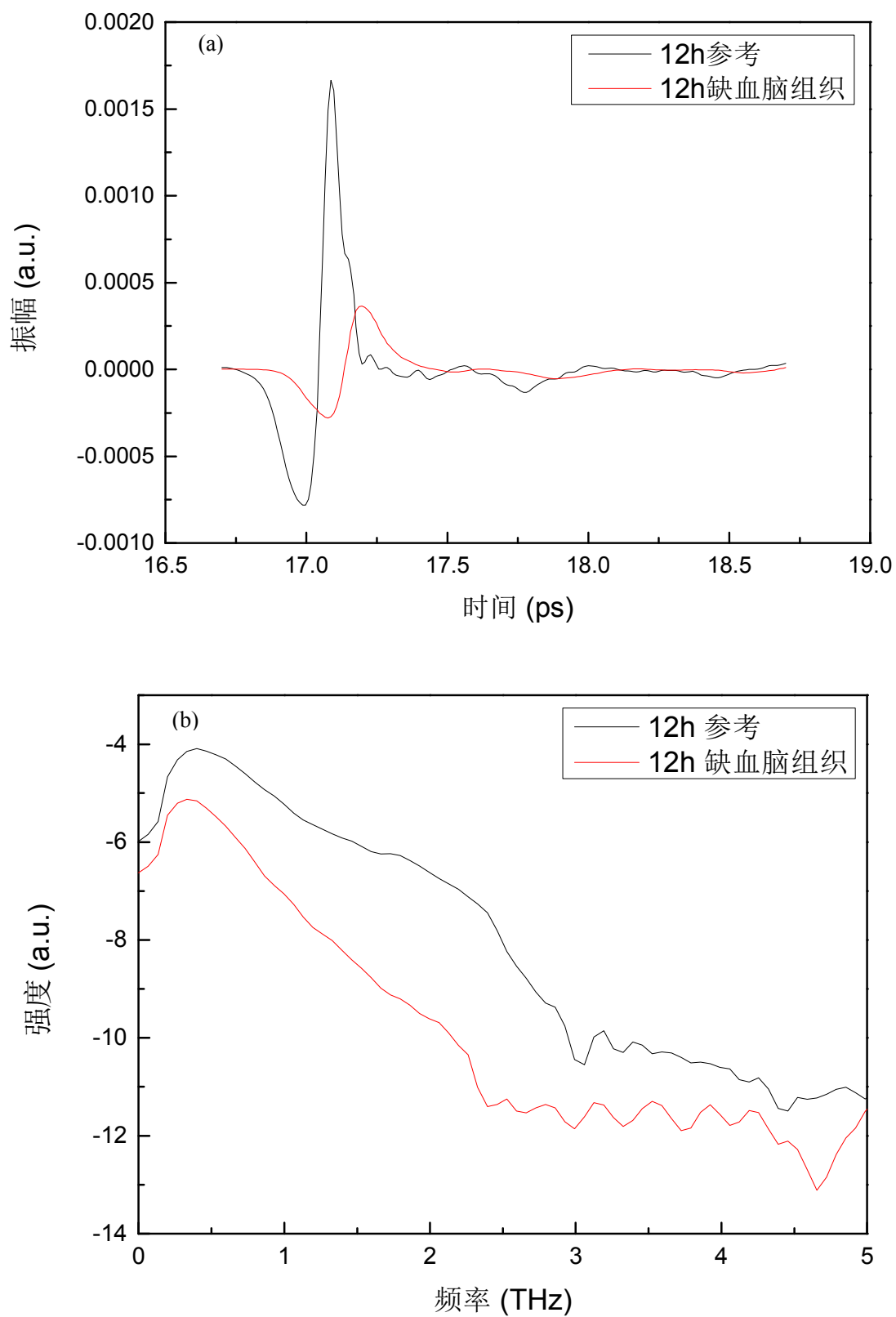


图 3-8 缺血时间为 12h 脑组织的太赫兹时域光谱及频域光谱: 其中(a) 为时域光谱; (b)为频域光谱

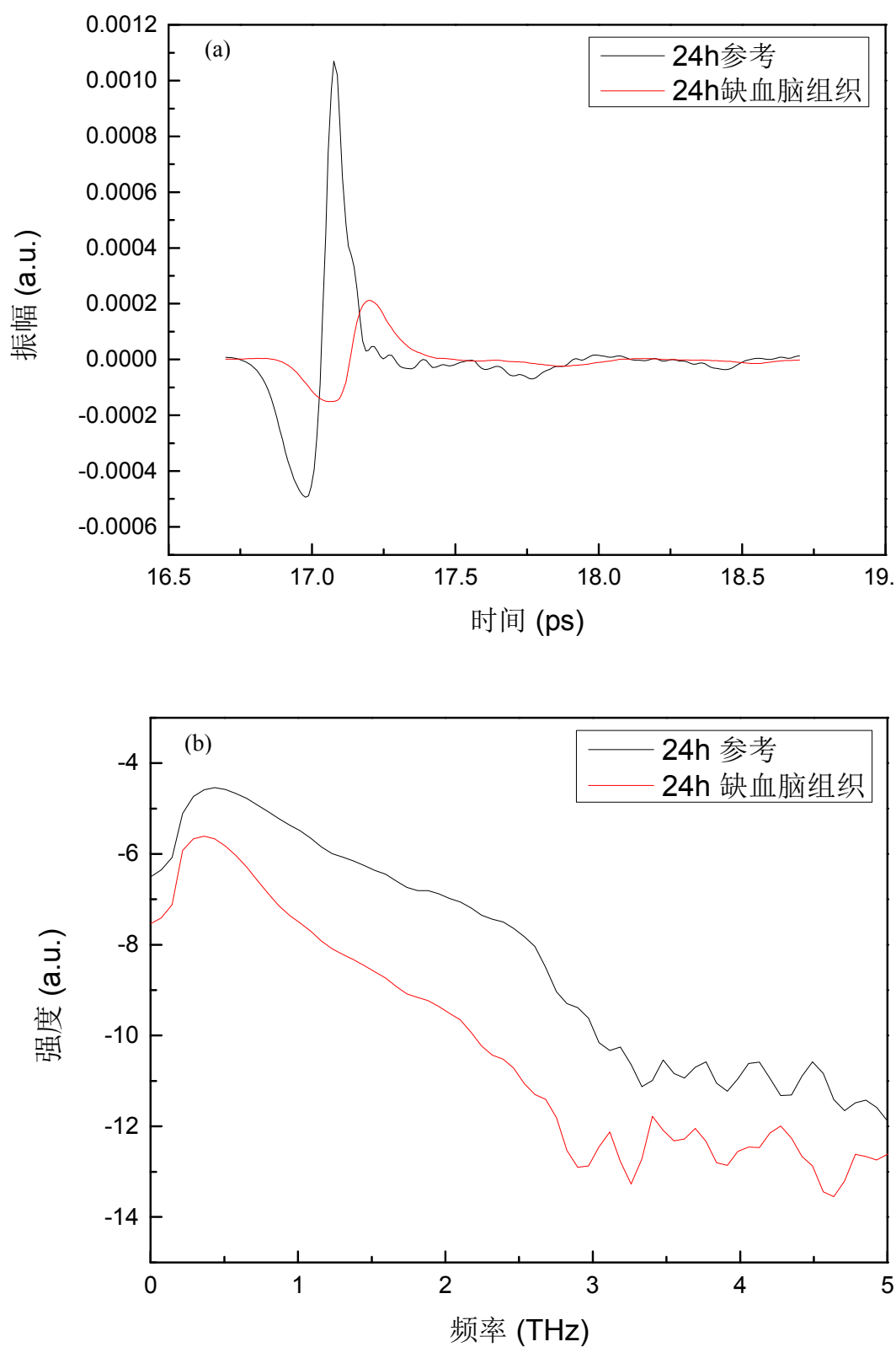


图 3-9 缺血时间为 24h 脑组织的太赫兹时域光谱及频域光谱: 其中(a)为时域光谱; (b)为频域光谱

到 30cm^{-1}) 评论范围内探测到的信号动态范围达到 60dB。检测时将脑组织标本置于光谱系统中样品处, 控制温度 $22^{\circ}\text{C} \sim 23^{\circ}\text{C}$, 湿度 5% 以下, 扫描步长 0.067ps, 扫描范围 13.4ps。实验所测得缺血脑组织、参考光的时域光谱及其对应的频谱如图 3-4 至图 3-9 所示。

经计算得不同缺血时间大鼠脑组织对太赫兹波的吸收系数如图 3-10 所示。

3.3 结果及讨论

从图 3-10 中, 我们可以看出, 不同缺血时间的大鼠脑组织对太赫兹波的吸收系数表现出不同的吸收特性, 为了更加直观的分析, 我们截取 0.7THz 处不同缺血时间的大鼠脑组织对太赫兹波的吸收特性如图 3-11 所示, 与正常情况即缺血时间为 0 大鼠脑组织相比, 随着缺血时间的延长, 脑组织对太赫兹波的吸收呈现出先增加, 在缺血 6 小时时时其对太赫兹波的吸收系数达到最大值、然后降低而后再增加的趋势。

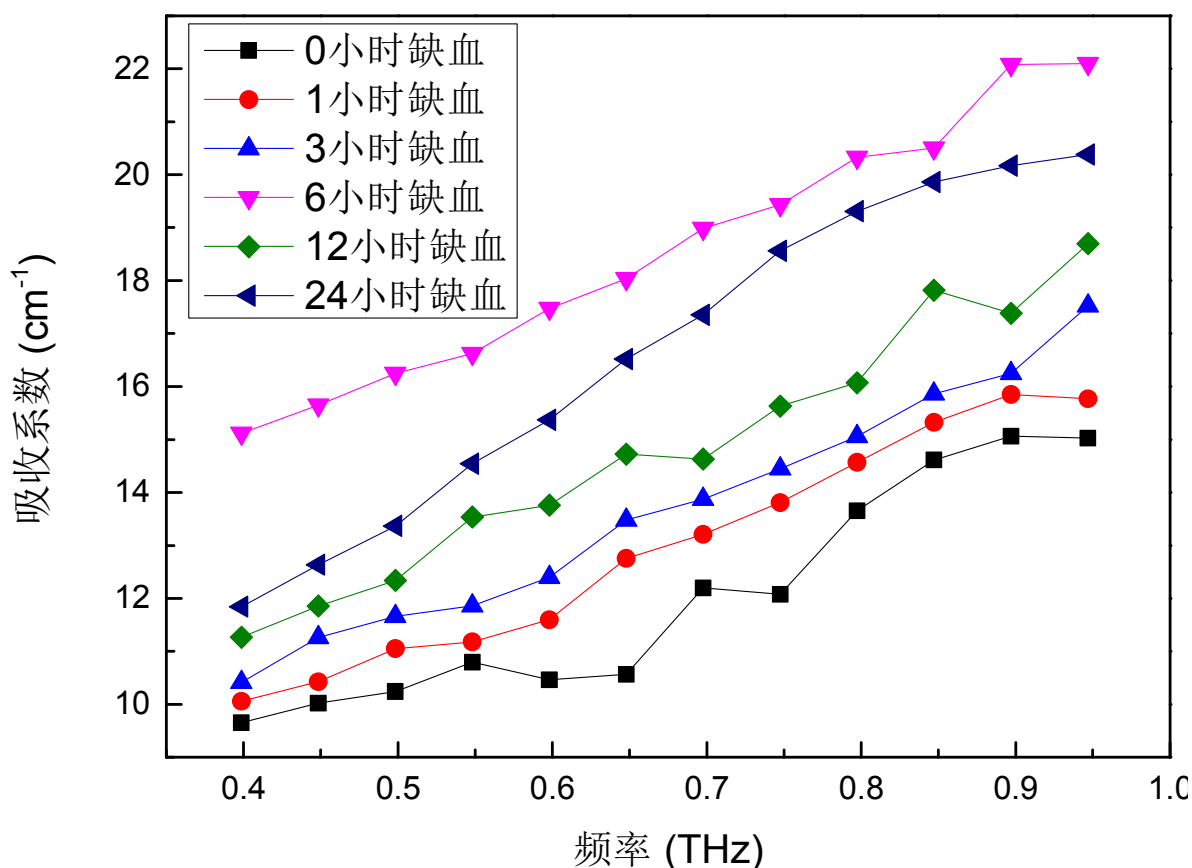


图 3-10 不同缺血时间的大鼠脑组织在 0.4THz-0.95THz 频段内对太赫兹波的吸收系数

在缺血 0 小时至 12 小时时间段, 缺血脑组织对太赫兹波的吸收呈现出先增加, 在缺血 6 小时达到最大值然后减小的趋势, 这种趋势与缺血致脑损伤级联反应中的兴奋性氨基酸、无氧呼吸所产生的乳酸等中间产物有关系。徐氏一文中提到在脑缺血后 15min 脑组织中的谷氨酸、天门冬氨酸、 γ -氨基丁酸、牛磺酸等含量迅速上升, 在缺血 30min 至 60min 时, 四种氨基酸水平均达到最高值^[63]。刘氏一文提到, 脑缺血后, 大鼠脑组织中的乳酸含量在短时间内急剧上升, 在 6 小时达到高峰^[64]。从以上分析中, 可以看出由于谷氨酸等兴奋性氨基酸的大量释放并在缺血 1 小时达到峰值以及无氧呼吸所产生的乳酸等中间产物的大量堆积并在缺血 6 小时达到峰值, 使得缺血时间为 6 小时以下的脑组织随着缺血时间的延长而对太赫兹波的吸收不断增加, 并在缺血 6 小时达到大值, 之后随着乳酸等中间产物的逐步分解从而导致缺血脑组织对太赫兹波的吸收减小。

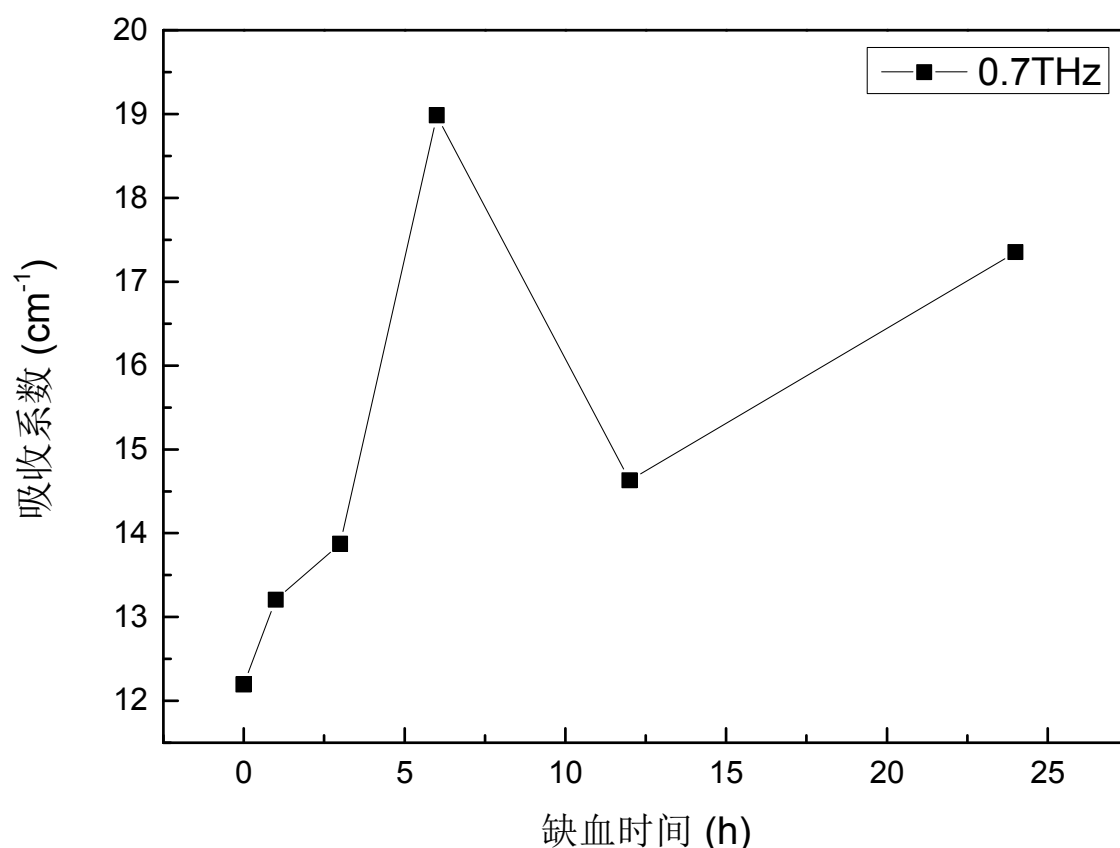


图 4-11 不同缺血时间的大鼠脑组织在 0.7THz 处对太赫兹波的吸收

系数

华中科技大学硕士学位论文

在缺血 12 小时至 24 小时内，缺血脑组织所呈现出的增大趋势，这可能是由于钙离子超载进而激活一氧化氮合酶（NOS）导致大量 NO 被合成。NAGEYAMAM 等人报道，在缺血时间达到 12 小时时，可以检测到 iNOS 蛋白和催化活性，在 48 小时时达到高峰 7 天左右恢复至基础水平^[65]。这说明在缺血 12 小时之后，一氧化氮合酶被逐渐激活，导致 NO 被合成在细胞内积累，并随着缺血时间的延长而增加，这导致缺血脑组织对太赫兹波的吸收呈现出逐渐上升趋势，7 天左右恢复至基础水平还有待在以后的实验过程中进一步研究。

3.4 结论

本实验将目前发展比较热门的太赫兹科学技术和脑神经科学结合到一起，采用透射式太赫兹时域光谱技术（THz-TDS）对不同缺血时间的大鼠脑组织进行了研究，从结果来看，不同缺血时间的大鼠脑组织对太赫兹波具有不同的吸收特性，而且这种吸收特性的变化趋势是与脑组织缺血所导致的级联损伤反应过程中的兴奋性氨基酸、无氧呼吸产生的乳酸等中间产物以及 NO 有关联，这说明可以运用太赫兹时域光谱技术对缺血脑组织进行研究，通过缺血脑组织对太赫兹波的吸收特性来分析其缺血过程中的病理机制和分子机制，具有一定的指导意义，另外，由于不同缺血时间的大鼠脑组织对太赫兹波的吸收强度不同，可以据此运用太赫兹时域光谱技术对离体的脑组织是否缺血及缺血时间进行判定，对脑缺血的诊断具有一定的参考价值。

3.5 本章小结

本章首先对脑缺血的概念、其触发机理进行了简单介绍，对脑缺血级联损伤反应过程中的四个方面即：兴奋性氨基酸释放、细胞内钙离子超载、梗死周围去极化以及炎症的相互作用机理做了简要论述。然后详细介绍了实验流程，对动物模型和组织标本的制做方法以及实验所使用的太赫兹时域光谱仪做了详细介绍。最后就实验结果进行了分析和讨论，结果表明不同缺血时间的大鼠脑组织对太赫兹波具有不同的吸收特性，而且这种吸收特性的变化趋势是与脑组织缺血所导致的级联损伤反应过程中的兴奋性氨基酸、无氧呼吸产生的乳酸等中间产物以及 NO 有关联，说明太赫兹时域光谱技术可用于脑缺血级联反应过程中分子机制的研究和分析，具有一定的指导价值。

4 基于太赫兹时域光谱技术的血粘度检测

4.1 血液粘稠度检测的意义

一般说来血液粘稠度就是指血液的浓度，简称血粘度，血粘度是反映血液粘滞性的重要指标之一，血粘度偏高在医学上我们称它为高粘稠血症，它是中老年人常见病症之一。影响血液粘稠度的主要因素有血细胞因素、血浆性因素、血管性因素等。如果上述的这些影响血粘度的因素发生病变或者出现异常情况时，就会导致血液的粘稠度增高，达到一定的高度时就会导致身体出现不可预知的状况。如果血液的粘稠度长期保持居高不下的趋势的话，那么很容易引起心血管疾病，根据临床资料表明，患有心血管疾病如中风偏瘫、心梗或者其它有关疾病的病人的血液的粘稠度普遍偏高，绝大部分心血管疾病的早期或处于潜伏期的病人血液的粘稠度也表现出了逐渐上升的趋势。高粘稠血症对人体尤其是中老年人的危害是非常大的，当血液的粘稠度增高，达到一定值时，就会致使血液流速减缓，一方面冠状动脉就会由于缺血缺氧而发生心绞痛，也非常容易形成血栓阻塞冠状动脉而引起急性心梗，阻塞在脑动脉就可能形成脑血栓，引起中风；另一方面，人体就会启动多种机制升高血压来维持血液的正常流速，这是形成高血压病的重要原因之一^[66]。因此对血粘度进行实时检测和监测对高血压、冠心病、中风等心脑血管病症的预防和治疗具有重要意义。目前对血粘度的检测方法主要有毛细管粘度测定法和旋转式粘度测定法，这两类方法都是通过采血后运用血液的动力学原理对血粘度进行检测，检测过程比较复杂而费时，本章采用太赫兹时域光谱仪对血粘度进行检测，同上两种方法相比，具有操作简单、快速、结果精确、能实时监测等优点。

4.2 样品制备与方法

4.2.1 样品制备

抽取健康成年大鼠（来源于中国工程物理研究院流体物理研究所物理与生物医学交叉实验室）动脉血 2ml，用肝素做抗凝处理后为成两份 A 和 B，将 B 组用生理盐水稀释到 60%待用，C 组为 100%的生理盐水。

4.2.2 太赫兹时域光谱检测

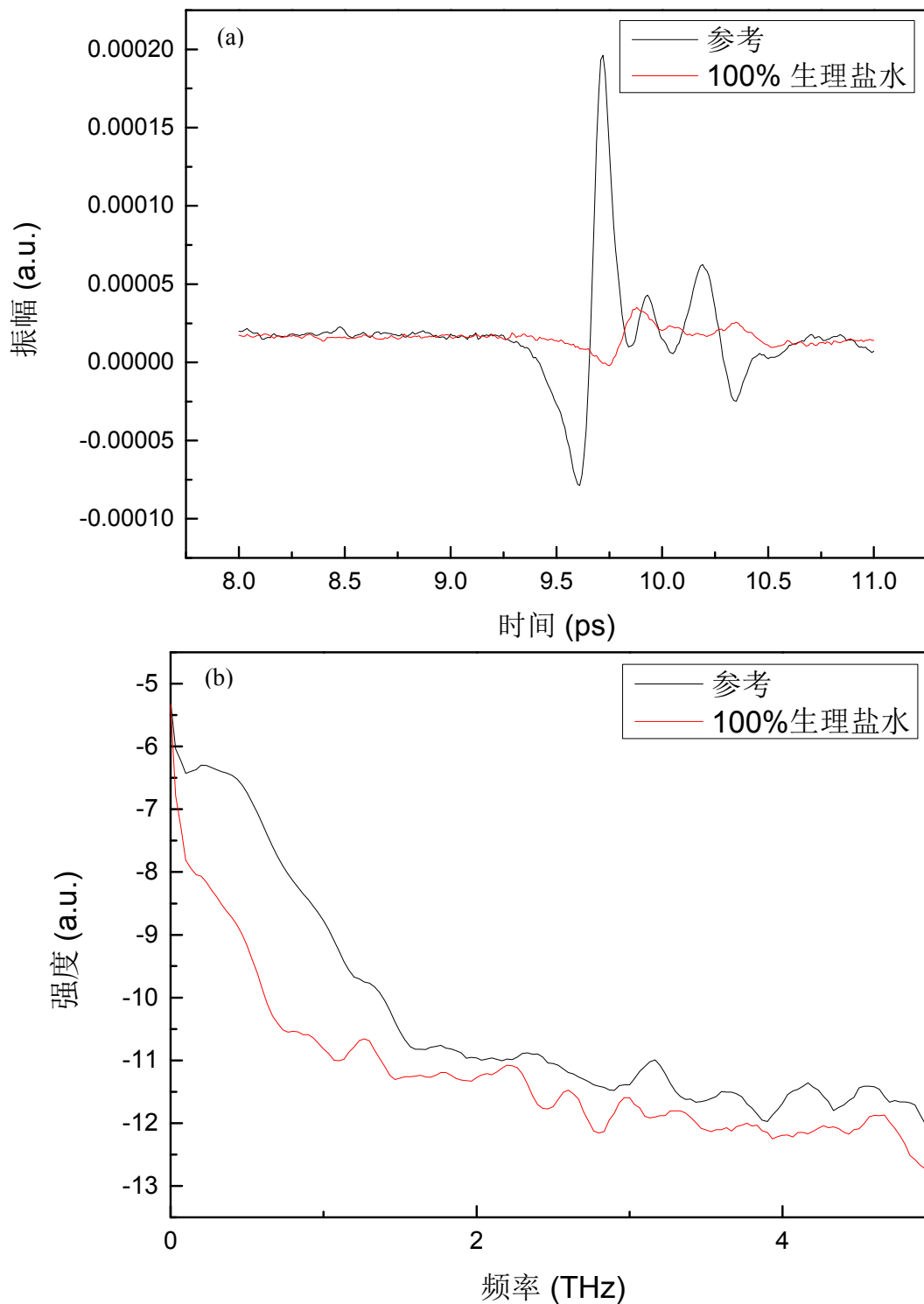


图 4-1 100%生理盐水的太赫兹时域光谱及其频域光谱：其中(a)为时域光谱；(b)为频域光谱

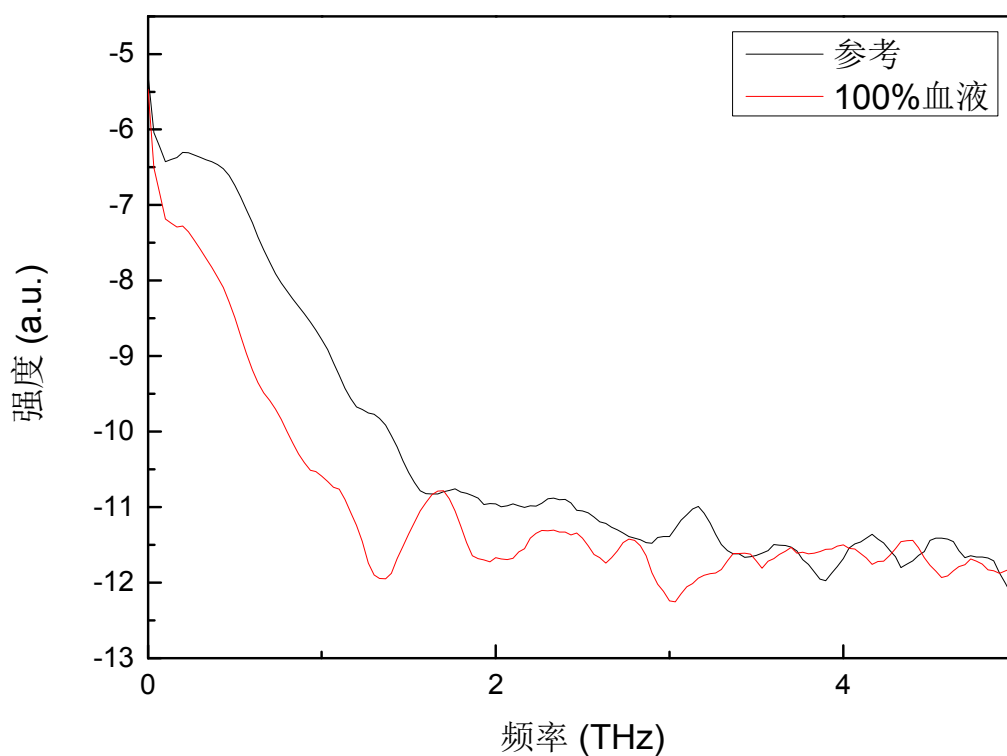
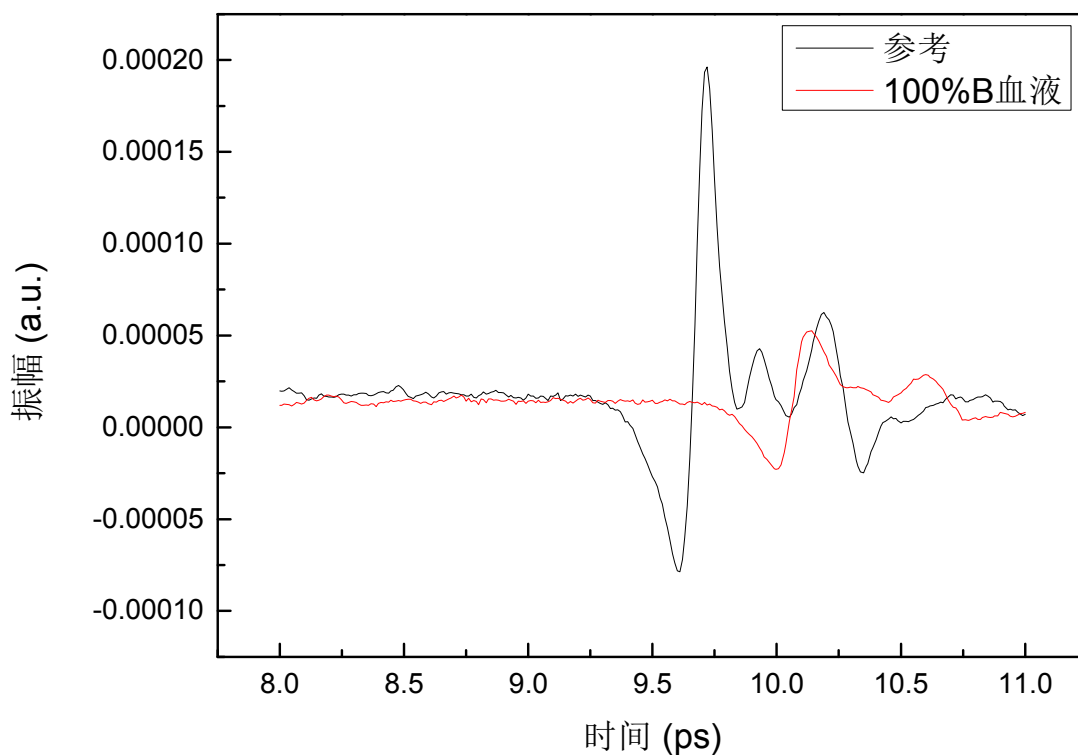


图 4-2 100%动脉血的太赫兹时域光谱及其频域光谱：其中(a)为时域光谱；(b)为频域光谱

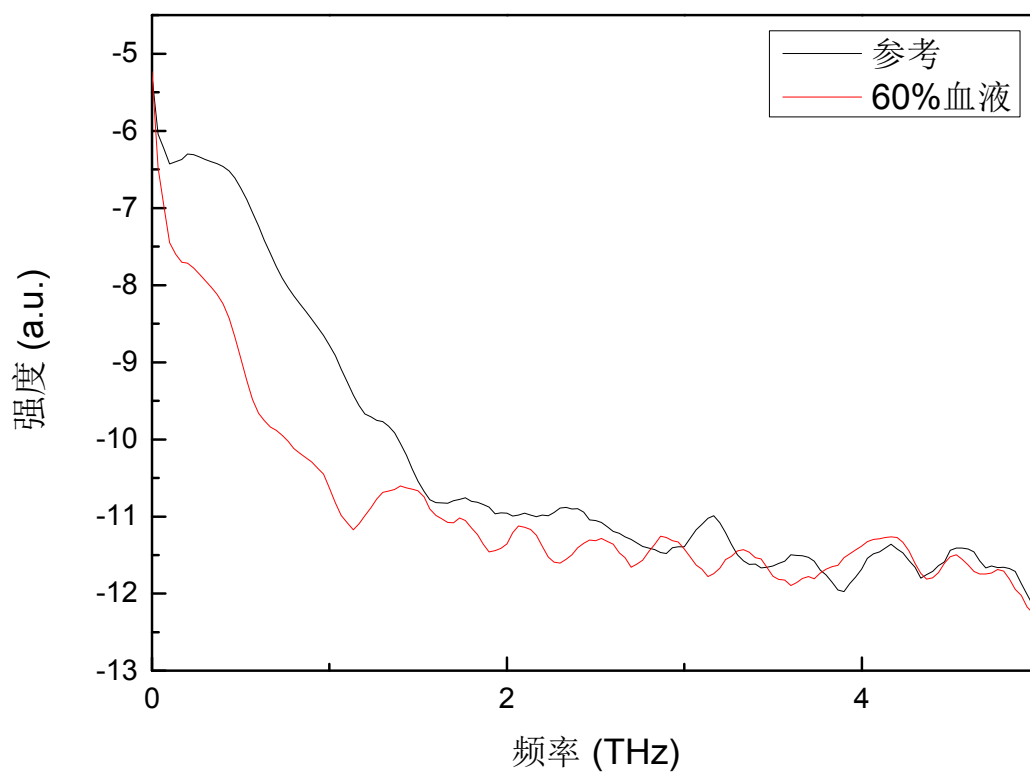
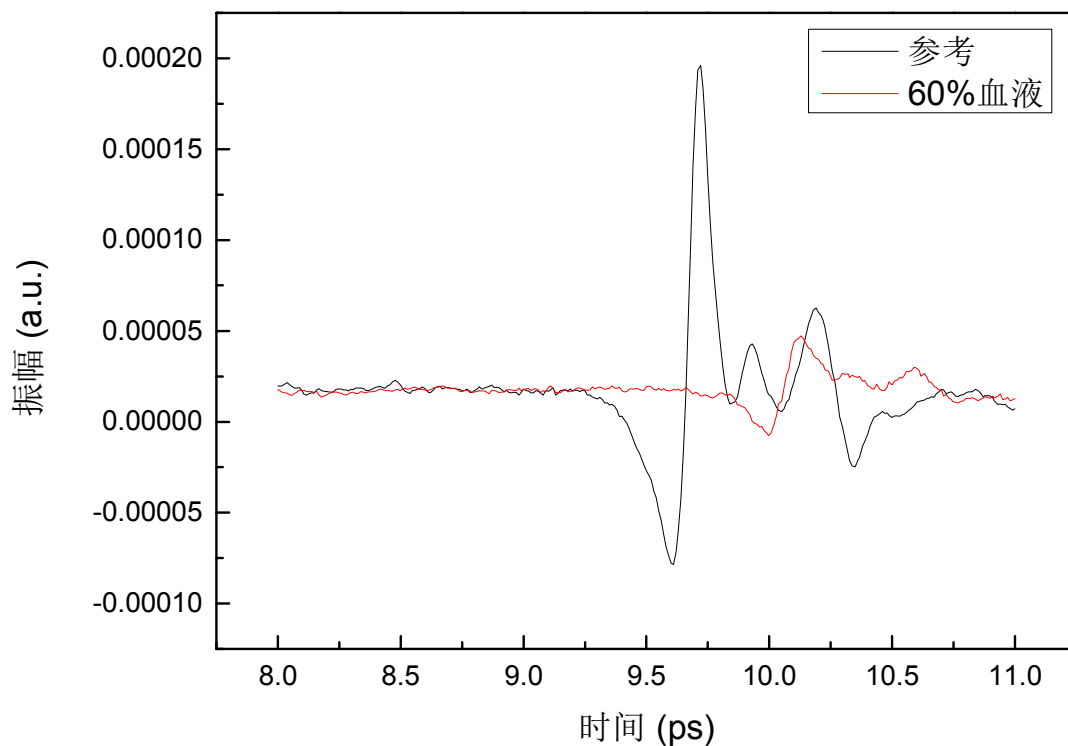


图 4-3 60%动脉血的太赫兹时域光谱及其频域光谱：其中(a)为时域光谱；(b)为频域光谱

运用透射式太赫兹时域光谱仪对 100%生理盐水、100%血液和 60%血液样品进行检测，实验设备和参数设置见第六章，测得样品的时域光谱及其对应的频谱如图 4-1 至图 4-3 所示。

经计算得不同浓度的血液样品对太赫兹波的吸收系数如图 4-4 所示：

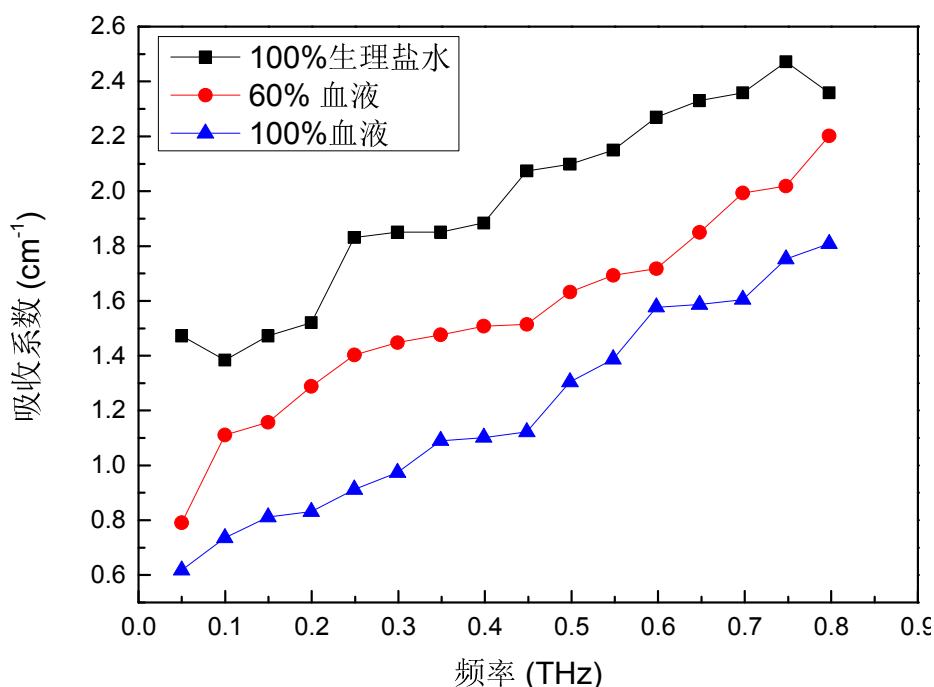


图 4-4 不同浓度的血液样品对太赫兹波的吸收系数

4.3 结果及讨论

从图 4-4 中可以发现随着血液浓度的增加，其溶液对太赫兹波的吸收系数明显降低，为了更加清楚的表明这一趋势，截选 0.59THz 处不同浓度的血液样品对太赫兹波的吸收系数如图 4-5 所示，从图中可以看到，血液对太赫兹波的吸收强度随浓度的升高大致呈现出线性下降的趋势。这种情况的造成一方面是由于随着浓度的升高，血液中的红细胞、白细胞等各种细胞结构及各生物分子的水化作用越来越强，造成部分水分子被固化在细胞结构和生物分子周围从而减小了整个溶液对太赫兹波的吸收强度。当细胞或者生物分子溶解在水溶液等缓冲剂中时，其周围的水分子会立即在其周围形成一个水化层，这水化层中的水分子会与细胞或者生物分子表面产生相互作用。因此，

在水化层中的水分子由于与细胞或者生物分子表面相互作用因而对太赫兹波的响应会延迟，所以生物水对太赫兹波的吸收就与水对太赫兹波的吸收程度不同^[67]。Born 等

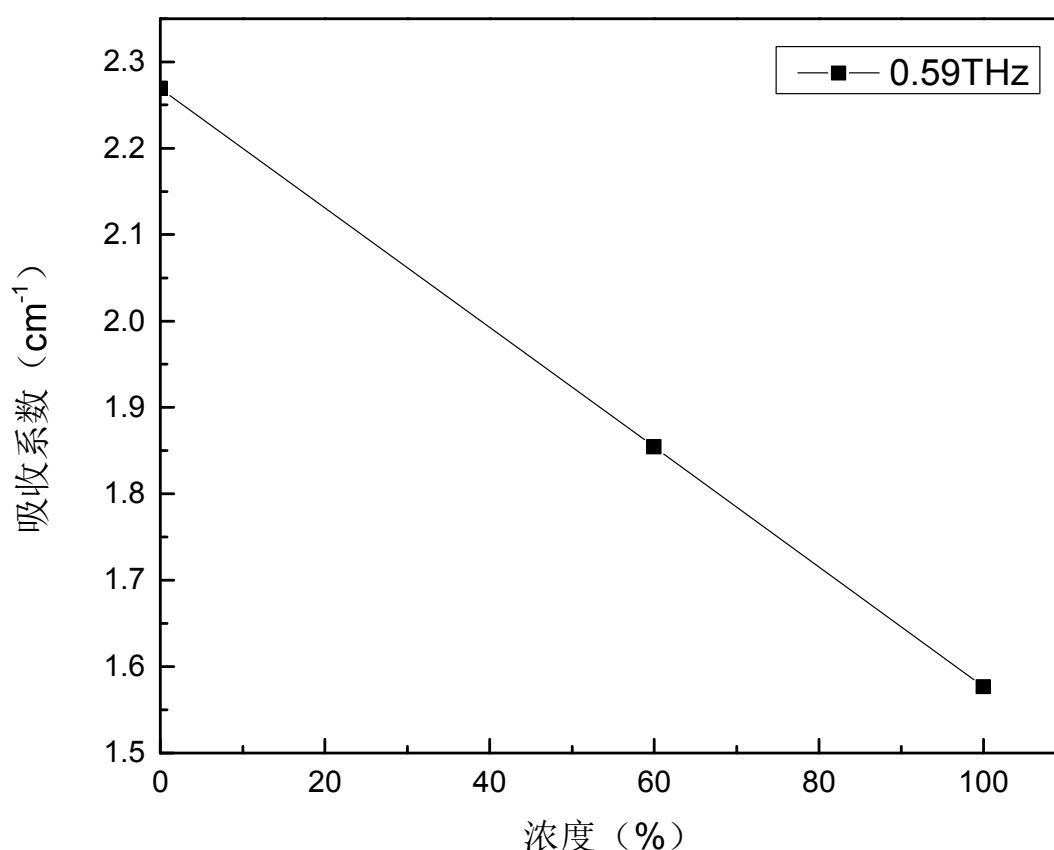


图 4-5 0.59THz 处不同浓度的血液样品对太赫兹波的吸收系数

人发现当水分子与肽分子的比例低于 18-20 时，溶液对太赫兹波的吸收系数将会有一个显著的下降，这证明必须有一定量的水化分子去激活肽水网络的运动，而这部分水是对太赫兹波具有很强的吸收^[68]。另一方面，则是由于在这个频段内，水对太赫兹波的吸收比细胞或者生物分子对太赫兹波的吸收要大得多，所以当血液浓度增加，对太赫兹波吸收强的水分子被对太赫兹波吸收系数弱的细胞或者生物分子所替代，结果就造成溶液对太赫兹波的吸收系数就减小了。

4.4 结论

本实验主要是采用透射式时域光谱技术对不同浓度的血液样品进行检测，得到了

不同浓度血液样品的太赫兹时域光谱，通过计算，得到了不同浓度的血液样品在 0-0.8THz 范围太赫兹波的吸收系数，通过分析，可以得知，血液样品对太赫兹波的吸收系数随着浓度的升高而降低是由于样品中对太赫兹波吸收强度大的水分子被对太赫兹波吸收系数较弱的细胞或者生物分子所替代以及浓度升高导致水化作用增强等造成，这充分说明，太赫兹时域光谱技术可以用来对血粘稠度进行检测和监测，这对于预防和治疗中老年人因高粘稠血症而引起的冠心病、高血压、脑中风等心脑血管疾病具有重要作用。

4.5 本章小结

本章首先介绍了血液粘稠度即血粘度检测的意义，对血粘度的概念及其重要性进行了简要论述，阐述了太赫兹技术用于血粘度检测的优越性。然后就实验流程如样品制备等做了简要介绍。最后对检测结果进行了一定的分析和讨论，结果表明血液对太赫兹波的吸收系数随着浓度的升高而降低，这说明太赫兹时域光谱技术可以用于对血粘度进行检测和监测。

5 总结

生物医学领域一直是国内外研究机构和学者们的重点课题之一，生物材料特别是生物分子的太赫兹波段的光学特性具有其自身的独特性，生物分子分子内或分子间的振动、转动或振转光谱都处于太赫兹波段，利用太赫兹波技术可以更方便、更精确的了解分子的构型和构像，通过太赫兹波成像技术更是可以了解生物分子甚至宏观生物材料的空间结构，非常具有科研价值。

本文采用太赫兹时域光谱技术对大鼠缺血脑组织以及动脉血液为对象进行研究，用傅里叶变换得到了其对应的频域光谱，再运用新的生物材料太赫兹波段相关光学参数提取方法提取了大鼠缺血脑组织和动脉血液的太赫兹波段相关光学参数，经过计算得到了不同缺血大鼠脑组织在 $0.4\text{THz}\sim 0.95\text{THz}$ 频段内以及动脉血液在 $0\text{THz}\sim 0.8\text{THz}$ 频段内的吸收特性，并对其进行了一定分析。

现将论文的主要工作总结如下：

(1) 对太赫兹波的特性以及太赫兹波科学技术的发展状况及其在生物医学领域的国内外现状进行了简要论述。本文简要介绍了太赫兹的特性及其产生和探测方法重点介绍了透射式太赫兹时域光谱仪的各部分组成及其工作原理，阐述了太赫兹波对生物材料的热作用和微观热作用机制，这有助于我们在实验过程中快速的分辨出太赫兹波对生物材料产生的影响究竟是由于传统的热效应还是非热效应，对太赫兹波在生物医学领域国内外的研究应用现状从太赫兹波对生物分子的影响、生物分子的太赫兹波光谱研究和太赫兹波生物材料成像三个方面做了一定介绍。

(2) 针对生物材料对太赫兹波的吸收强度较高，对固态和液态的生物材料通过建立不同的模型，采用不同的参考光测量方法，提出了一种新的生物材料在太赫兹波段相关光学参数的提取方法，运用此方法能更加精确的算出待测生物材料在太赫兹波相关光学参数，并基于上述生物材料的太赫兹光学参数提取方法，运用 Python 语言编写了一个生物材料太赫兹波光学参数提取软件，运用该软件，能更快得到待测生物样品的时域光谱、频域光谱、相位谱、吸收光谱、折射率以及消光系数等参数并进行可视化操作。

(3) 详细的介绍了缺血大鼠脑组织样本的制做过程及缺血原理，对实验过程中所

用器具及实验所用的透射式时域光谱仪进行了简单介绍。

(4) 利用太赫兹时域光谱仪对缺血大鼠脑组织进行了研究, 得到了不同缺血大鼠脑组织在 0.4 THz~0.95 THz 频段内的吸收光谱, 结果表明在 0.4 至 0.95THz 频段内缺血时间不同的大鼠脑组织对太赫兹波呈现出各异的吸收特性是由于缺血所致脑损伤级联反应中的兴奋性氨基酸、无氧呼吸所产生的中间产物以及钙离子超载导致一氧化氮被大量合成所造成。

(5) 采用透射式时域光谱技术对动脉血液样品进行检测, 得到了不同浓度的血液样品在 0-0.8THz 范围太赫兹波的吸收系数, 结果表明血液样品对太赫兹波的吸收系数随着浓度的升高而降低是由于样品中对太赫兹波吸收强度大的水分子被对太赫兹波吸收系数较弱的细胞或者生物分子所替代以及浓度升高导致水化作用增强等造成。

华中科技大学硕士学位论文

致 谢

光阴似箭，转眼间，三年的研究生生涯就像细沙一样指缝中溜走，不着痕迹。在此我要感谢凌福副教授和李泽仁老师为我们提供学术交流的环境和实验的平台，没有这些就不会有我今天的成绩。

首先我要衷心的感谢凌福日老师在科研和生活上给予我的指导与关心。在这三年硕士阶段的学习、文章的发表以及本文的撰写都是在凌老师的悉心指导下完成的，凌老师有着深厚的学术知识和严谨认真的工作态度，我从一个对科研完全没认识的懵懂少年成长为能独自提出自己学术观点的硕士生，离不开他的悉心指导。只要是对我们学习和生活有益的，凌老师都是身体力行、亲力亲为。在科研工作中遇到困难时，凌老师给了我很多非常好的建议，从中得到了不少的灵感与启发。在生活、思想和工作方面，凌老师对我非常照顾与关心，为我今后的发展提供了非常好的规划与建议。

另外，我要感谢绵阳九院的李泽仁老师，李泽仁老师是一个极其热心的老师，他在脑缺血时域光谱研究这个实验中给予我很多帮助，在实验过程中可以说是耐心细致、毫无保留的教会我制备样品、TD-S 电光采样，不厌其烦的给我讲解实验过程中的注意事项及实验原理，他将“毫不利己、专门利人”的国际共产主义精神发挥到了极致。

我还要感谢已经毕业的王平、朴新华、刘尚文硕士在我在硕士阶段的学习、科研和生活方面给予我的悉心帮助；感谢乐进博士，罗钦博士，曾颖博士，罗春娅博士，黄亚雄硕士，姚刚博士和饶云坤硕士在科研上对我的协助。感谢高鹏、李仁奎、季洁等人对我的关怀，跟你们一起学习和生活我感到特别开心。

最后，我要把最深的谢意先给我的家人。感谢我的父母多年来对我的养育、关怀和鼓励，感谢他们教我做人的道理。感谢我的妹妹一直以来对我生活上的关心，感谢我的女朋友一直以来对我的陪伴与支持。感谢在我遇到困难的时候给予我帮助的所有亲朋好友。

此外，我还要向答辩组的各位评审专家、老师表达我的尊敬和感谢！

张 章

2015 年春于 509 房间

参考文献

- [1] 王晓红, 郭澜涛, 胡颖. 太赫兹时域光谱技术在气体探测中的应用. 光散射学报, 2005, 17(1): 67~70
- [2] M. Urano, E. Douple. Hyperthermia and Oncology: thermal effects on cells and tissues. Brill Academic Pub, 1988, ISBN 9067640875
- [3] A. R. Moritz. Studies of Thermal Injury: III. The Pathology and Pathogenesis of Cutaneous Burns. Am J Pathol, 1947, 23(6): 915~941
- [4] A. R. Moritz, F. C. Henriques. Studies of Thermal Injury: II. The Relative Importance of Time and Surface Temperature in the Causation of Cutaneous Burns. Am J Pathol, 1947, 23(5): 695~720
- [5] F. C. Henriques, A.R. Moritz. Studies of Thermal Injury: I. The Conduction of Heat to and through Skin and the Temperatures Attained Therein. Am J Pathol, 1947, 23(4): 530~549
- [6] A. Vogel, V. Venugopalan. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. Chem Rev, 2003, 103(2): 577~644
- [7] G. J. Wilmink. Molecular imaging-assisted optimization of hsp70 expression during laserinduced thermal preconditioning for wound repair enhancement. J Invest Dermatol, 2009, 129(1): 205~216
- [8] G. J. Wilmink. Assessing laser-tissue damage with bioluminescent imaging. Journal of Biomedical Optics, 2006, 11(4): 041114
- [9] G. J. Wilmink. In-vivo optical imaging of hsp70 expression to assess collateral tissue damage associated with infrared laser ablation of skin. Journal of Biomedical Optics, 2008, 13(5): 054~066
- [10] G. J. Wilmink. Identification of microRNAs associated with hyperthermia induced cellular stress response. Cell Stress Chaperones, 2010, 15(6):

1027~1038

- [11] C. Dressler. Microscopical heat stress investigations under application of quantum dots. *Journal of Biomedical Optics*, 2005, 10(4): 041209
- [12] J. Beuthan, C. Dressler, O. Minet. Laser-induced fluorescence detection of quantum dots redistributed in thermally stressed tumor cells. *Laser Physics*, 2004, 14(2): 213~219
- [13] F. M. P. de Gannes. Metabolic and cellular characterization of immortalized human microglial cells under heat stress. *Neurochemistry International*, 1998, 33(1): 61~73
- [14] J. L. Roti Roti, N. Uygur, R. Higashikubo. Nuclear protein following heat shock: protein removal kinetics and cell cycle rearrangements. *Radiat Res*, 1986, 107(2): 250~261
- [15] D. Kultz. Evolution of the cellular stress proteome: from monophyletic origin to ubiquitous function. *J Exp Biol*, 2003, 206: 3119~3124
- [16] D. Kultz. Molecular and evolutionary basis of the cellular stress response. *Annu Rev Physiol*, 2005, 67: 225~257
- [17] B. V. Harmon. Cell death induced in a murine mastocytoma by 42–47 degrees C heating in vitro: evidence that the form of death changes from apoptosis to necrosis above a critical heat load. *Int J Radiat Biol*, 1990, 58(5): 845~858
- [18] J. L. Roti Roti. Cellular responses to hyperthermia (40–46 degrees C): cell killing and molecular events. *Int J Hyperthermia*, 2008, 24(1): 3~15
- [19] J. R. Lepock. Involvement of membranes in cellular responses to hyperthermia. *Radiat Res*, 1982, 92(3): 433~438
- [20] W. C. Dewey. Cellular responses to combinations of hyperthermia and

- radiation. *Radiology*, 1977, 123(2): 463~474
- [21] F. Macouillard-Poulletier de Gannes. Mitochondrial impairment and recovery after heat shock treatment in a human microglial cell line. *Neurochemistry International*, 2000, 36(3): 233~241
- [22] A. W. T. Konings, A. C. C. Ruifrok. Role of Membrane Lipids and Membrane Fluidity in Thermosensitivity and Thermotolerance of Mammalian Cells. *Radiation Research*, 1985, 102(1): 86~98
- [23] M. M. Guffy. Effect of Cellular Fatty Acid Alteration on Hyperthermic Sensitivity in Cultured L1210 Murine Leukemia Cells. *Cancer Research*, 1982, 42(9): 3625~3630
- [24] C. Ressler. Fluorescence imaging of heat-stress induced mitochondrial long-term depolarization in breast cancer cells. *J Fluoresc*, 2006, 16(5): 689~695
- [25] E. H. Nijhuis. Induction of apoptosis by heat and gamma-radiation in a human lymphoid cell line; role of mitochondrial changes and caspase activation. *Int J Hyperthermia*, 2006, 22(8): 687~698
- [26] P. T. Doulias. Involvement of heat shock protein-70 in the mechanism of hydrogen peroxide-induced DNA damage: the role of lysosomes and iron. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42(4): 567~577
- [27] C. Turano. The biochemical mechanism of selective heat sensitivity of cancer cells. 3. Studies on lysosomes. *Eur J Cancer*, 1970, 6(2): 67~72
- [28] J. W. Harris. Factors influencing the apparent radiosensitivity and heat stability of isolated leucocyte lysosomes. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*, 1966, 11(5): 465~476
- [29] S. P. Hume., M. A. Rogers, S. B. Field. Heat-induced thermal resistance
-

- and its relationship to lysosomal response. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*, 1978, 34(6): 503~511
- [30] J. L. Roti Roti. Heat-induced alterations of nuclear protein associations and their effects on DNA repair and replication. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23(1): 3~15
- [31] R. L. Warters. Heat shock (45 degrees C) results in an increase of nuclear matrix protein mass in HeLa cells. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*, 1986, 50(2): 253~268
- [32] R. Higashikubo., N. Uygur, J.L. Roti Roti. Role of RNA and protein synthesis and turnover in the heat-induced increase in nuclear protein. *Radiat Res*, 1986, 106(2): 278~282
- [33] V. M. Govorun, Tretiakov V E, Tulyakov N N, et al. Far-infrared radiation effect on the structure and properties of proteins. *International Journal of Infra-red and Millimeter Waves*, 1991, 12(12): 1469~1474
- [34] Homenko A, Kapilevich B, Kornstein R, et al. Effects of 100 GHz radiation on alkaline phosphatase activity and anti-genantibody interaction. *Bioelectro-magnetics*, 2009, 30(3): 167~175
- [35] Avital Korenstein-Ilan, Alexander Barbul, Pini Hasin, et al. Terahertz Radiation Increases Genomic Instability in Human Lymphocytes. *Radiation Research*, 2008, 170, 224~234
- [36] J. S. Olshevskaya, A. S. Ratushnyak, A. K. Petrov, et al. Effect of terahertz electromagnetic waves on neurons systems. In: *IEEE Region 8 International Conference on Computational Technologies in Electrical and Electronics Engineering*. Sibircon. New York : 2008.210~211
- [37] R. Shiurba, T. Hirabayashi, M. Masuda, et al. Cellular responses of the
-

- ciliate, *Tetrahymena thermophila*, to far infrared irradiation. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2006, 5(9): 799~807
- [38] H. Urabe, M. Kato, Y. Tominaga, et al. Counterion dependence of water of hydration in DNA gel. *J. Chem. Phys.*, 1990, 92(1): 768~774
- [39] B. M. Fischer, M. Walther, P. Uhd Jepsen. Far-infrared vibrational modes of DNA components studied by terahertz time-domain spectroscopy. *Phys. Med. Biol.*, 2002, 47(21): 3807~3814
- [40] O. P. Cherkasova, V. I. Fedorov, E. F. Nemova, et al. Influence of terahertz laser radiation on the spectral characteristics and functional properties of albumin. *Opt. Spectrosc.*, 2009, 107(4): 534~537
- [41] W. F. Edwards, D. D. Young, A. Deiters. The effect of microwave irradiation on DNA hybridization. *Org. Biomol. Chem.*, 2009, 7(12): 2506~508
- [42] G. N. Kulipanov, N. G. Gavrilov, B. A. Knyazev, et al. Research highlights from the Novosibirsk 400 W average power THz FEL. *Terahertz Sci. Technol.*, 2008, 1(2): 107~125
- [43] Boian S. Alexandrov, Kim Ø. Rasmussen, Alan R. Bishop, et al. Non-thermal effects of terahertz radiation on gene expression in mouse stem cells. *Biomedical of optics express*, 2011, 2(9): 2679~2689
- [44] B. S. Alexandrov, V. Gelev, A. R. Bishop, et al. DNA breathing dynamics in the presence of a terahertz field. *Phys. Lett. A*, 2010, 1214~1217
- [45] P. Maniadis, B. S. Alexandrov, A. R. Bishop, et al. Feigenbaum cascade of discrete breathers in a model of DNA. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.*, 2011, 83:011904
- [46] M. R. Kutteruf, C. M. Brown, L. K. Iwaki, et al. Terahertz spectroscopy of
-

- short-chain polypeptides. Chemical Physics Letters, 2003, 337~343
- [47] M. Walther, B. Fischer, M. Schall, et al. Far-infrared vibrational spectra of all-trans, 9-cis and 13-cis retinal measured by THz time-domain spectroscopy. Chemical Physics Letters, 2000, 389~395
- [48] AndreaMarkelz, ScottWhitmire, Jay Hillebrecht, et al. THz time domain spectroscopy of biomolecular conformational modes. Med. Biol, 2002, 3797~3805
- [49] 张同军. 基于太赫兹时域光谱的生物分子检测技术研究: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2005
- [50] B. B. Hu , M. C. Nuss. Imaging with terahertz waves. Opt. Lett, 1995, 20(16): 1716~1718
- [51] V. P. Wallace, A. J. Fitzgerald, S. Shankar, et al. CLUFF D.D.ARNONE. Terahertz pulsed imaging of basal cell carcinoma ex vivo and in vivo. British Journal of Dermatology , 2004, 151(2): 424~432
- [52] Anthony J. Fitzgerald, Vincent P. Wallace, Mercedes Jimenez-Linan, et al. Terahertz Pulsed Imaging of Human Breast Tumors. Radiology, 2006, 239(2):533~540
- [53] Philip C. Ashworth, Emma Pickwell-MacPherson, et al. Terahertz pulsed spectroscopy of freshly excised human breast cancer. Optics Express, 2009, 17(15):12444~12454
- [54] Seung Jae Oha, Yong-Min Huh, Sang-Hoon Kima, et al. Terahertz pulse imaging of fresh brain tumor. Huazhong University of Science and Technology, 2011, 12 (1)1~2
- [55] William Baughman, David S. Wilbert, Soner Balci, et al. Application of Terahertz Spectral Imaging for the Identification of Osseous Tissue.
-

华中科技大学硕士学位论文

University of Alabama, Tuscaloosa, AL, USA, 2011. 1~2

- [56] Murakami K, Kondo T, Kawase M, et al. Mitochondrial susceptibility to oxidative stress exacerbates cerebral infarction that follows permanent focal cerebral ischemia in mutant mice with manganese superoxide dismutase deficiency. *J Neurosci*, 1998, 18(1):205~213
- [57] Cao G, Minnami M, Pei W. Intracellular bax translocation after transient cerebral ischemia: implications for a role of the mitochondrial apoptotic signaling pathway in ischemic neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(4): 321~333
- [58] 王菲,张建中.脑缺血性损伤分子机制的研究进展.宁夏医学院学报, 2004, 26(1): 71~74
- [59] 邱红霞, 陈惟昌. 缺血性脑损伤的分子机制. 基础医学与临床, 1998, 18(2): 15~19
- [60] 陈斌, 陈代梅. 缺血性脑损伤机制的研究进展. 湖北民族学院学报医学版, 2007, 24(3): 55~57
- [61] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*, 1989, 20(1): 84~91
- [62] Meng K, Chen T N, Chen T, et al. Terahertz pulsed spectroscopy of paraffin embedded brain glioma. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(7): 077001
- [63] 徐晓虹. 脑缺血损伤动态过程的研究及其应用: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2005
- [64] 刘明, 孙建宁, 董世芬等. 大鼠脑缺血不同时间脑能量代谢的变化研究. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(5): 216~218
- [65] Nageyama M, Zhang F, Zodecola C. Delayed treatment with
-

amino-guanidine decreases focal cerebral ischemia damage and enhances neurologic recovery in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18(10): 1107~1113

- [66] 张伯礼, 史红, 高秀梅, 徐宗佩. 高粘滞血症在脑血管病发病中的作用. *中国血液流变学杂志*, 1999, 9(4): 990417
- [67] M. Heyden, E. Brundermann, U. Heugen, et al. Long-Range Influence of Carbohydrates on the Solvation Dynamics of Water—Answers from Terahertz Absorption Measurements and Molecular Modeling Simulations. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(17): 5773~5779
- [68] B. Born, H. Weingärtner, E. Bründermann, et al. Solvation Dynamics of Model Peptides Probed by Terahertz Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131(10): 3752~3755

华中科技大学硕士学位论文

附录 1 攻读硕士学位期间发表论文目录

- [1] 张章、孟坤、朱礼国、陈图南、李泽仁、冯华、凌福日、姚建铨
缺血大鼠脑组织的太赫兹波吸收特性研究.激光技术.已收录待发表