

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2016.12.002

专题:数字诊疗装备研发

利用太赫兹技术实现皮肤癌早期精确诊断

祁峰,汪业龙

中国科学院沈阳自动化研究所光电信息技术研究室,辽宁 沈阳 110016

【摘要】“面向皮肤癌早期诊断的多参数有源太赫兹成像技术项目”以高精度、安全性为目标,从皮肤癌入手和非侵入式早期检测的需求出发,通过采用基于电子学多参数反射式成像方法,从电磁角度全面获取信息并结合皮肤及癌变组织的具体物理尺度、特性分析其对电磁波的响应行为,融合信号处理技术以及近年来雷达、红外探测方面的一系列前沿技术。通过改进先进的太赫兹探测技术对皮肤组织进行图像解析,最终形成能有效探测病变组织的二维、三维成像技术,并与当前国际生物医学技术进行对比,探索针对皮肤癌病变组织的早期精确诊断方法。本项目将开展的科学研究对实现皮肤癌的有效治疗具有重要意义。

【关键词】皮肤癌;太赫兹技术;有源成像;癌变组织;三维成像

【中图分类号】R739.5;Q-64

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)12-1195-04

Terahertz technology utilized to achieve early accurate diagnosis of skin cancer

QI Feng, WANG Yelong

Key Laboratory of Opto-Electronic Information Processing, Shenyang Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Shenyang 110016, China

Abstract: "Multi-parameter active terahertz imaging technology for early diagnosis of skin cancer" aims at high precision and safety. Skin tissues can be imaged by terahertz detection technology for precise diagnosis. Electronic-based multi-parameter reflective imaging method is researched to detect skin cancer non-invasively. The electromagnetic skin information is combined with the specific physical scale and characteristics of cancerous tissues to analyze the response of electromagnetic wave. The fusion of signal processing technology and innovative signal processing technology, recently radar detection and infrared detection, will be explored. Two- and three-dimensional imaging technologies which can effectively detect the cancerous tissues will be developed by using the improved terahertz technology for the image analysis of skin tissues. The two- and three-dimensional imaging technologies will be compared with current international biomedicine level. An early and accurate method for the diagnosis of skin cancer will be concluded. The scientific research of this project will make much contribution for the treatment of skin cancer.

Keywords: skin cancer; terahertz technology; active imaging; cancerous tissue; three-dimensional imaging

1 太赫兹技术在生物医疗方面的独特优势

随着半导体器件和激光技术的发展,太赫兹技术在21世纪突破相关瓶颈之后取得了飞速的进展^[1-2]。相对于光学成像的悠久历史,太赫兹成像在技术上还只是个“婴儿”,但是其具有独一无二的谱特性^[3]、

穿透性^[4-5]以及高分辨率^[6],为医疗应用提供了前所未有的机遇。相比于当前主流的核磁共振和CT技术,太赫兹波对癌症病变组织与正常组织具有更好的区分度和更高的安全性^[7-9]。因此健康中国2030战略对高性能的医疗仪器(图1),尤其是太赫兹诊断仪器提出了更高的需求。早在2000年,欧盟首先看到了太赫兹在生物医疗方面的巨大潜力,率先设立了国际联合项目“THz-bridge”,并连续10年将其作为首要研究方向。近年来,美国加州理工学院等在太赫兹技术的生物医疗应用方面也走在世界的前沿。英国剑桥大学与日本东芝公司联合成立的公司TeraView是

【收稿日期】2016-10-28

【基金项目】国家重点研发计划(2016YFC0102900)

【作者简介】祁峰,博士,研究员,主要研究方向:生物太赫兹技术, E-mail: qifeng@sia.cn

【通信作者】汪业龙,博士,助理研究员,主要研究方向:太赫兹电磁场, E-mail: wangyelong@sia.cn

行业的先驱,推出了第一个商用的太赫兹时域光谱系统,并率先开展了乳腺癌研究,证明了用太赫兹波进行癌变组织诊断的可行性。



图1 健康中国2030战略迫切需要的高性能医疗诊断仪器

Fig.1 High-performance medical diagnostic equipments are required urgently in Health China 2030 Strategy.

目前太赫兹技术对癌症的检测研究还停留在实验室阶段,样品为经处理的切片,安全非侵入式的检测属空白阶段,尚无法获得皮肤组织的深层信息。从技术角度来看,我们需要能够克服组织细胞水分对能量的吸收障碍,以实现太赫兹的三维探测成像,从而为临床提供全方位、多层次的皮肤表面及深层信息。在此基础上,通过多种方法进行图像区分、理解,可以达到早期发现、精确诊断皮肤癌的目的。

2 提早检测是皮肤癌诊断的关键

当前皮肤组织的癌变确诊主要依靠人体样品的离体化验,增加了成本以及病人的痛苦。无论从诊断效率还是准确度方面,距离期望值尚有不小的差距,同时CT等诊断手段往往会带来较大的辐射危害(图2)。太赫兹波的能量远小于激光、X射线等常规医用源,因此能够满足皮肤组织离体检测的安全性要求^[10-11]。另外,太赫兹电磁波波长相好处处于细胞精细结构的尺寸范围,因此对皮肤组织内的物质成分改变更为敏感^[12-13]。可以更深入地揭示癌变细胞和正常细胞之间生物大分子在细胞内部的相互作用差异,展现出癌变细胞在物质浓度、细胞活性等方面的差异,并利用太赫兹技术将这些微观差异反映在可观测的宏观探测指标上,从而为皮肤癌疾病的诊断、治疗、评估、监测和预警及后续药物设计、研发、生产和评价带来全新的思路。

本项目的视场将聚焦于太赫兹技术对生物



图2 常规医学诊断技术的辐射危害

Fig.2 Radiation hazards of conventional medical techniques are unavoidable.

组织的活体实时检查,从而可以有效避免皮肤组织切片取样分析的复杂过程。另外,相对于现有医学成像和层析技术,太赫兹波的安全性更高,不会对人体皮肤结构造成生理或物理伤害。利用太赫兹波束在多参数调制下的波源特性可以形成对目标医学组织的多视角探测,可以积累较为全面的分析数据,有助于对癌变结构的提早侦测和鉴别。

3 利用先进的超分辨率技术对皮肤细胞“仔细观察”

人体皮肤组织中正常的表皮和真皮层单个细胞尺寸约20 μm (图3),皮肤组织中的黑色素结构尺寸甚至更小,因此若要对细胞的“仔细观察”,并实现对组织间的层析成像,需要研究基于高频太赫兹波的超分辨率技术。

超分辨率是指超过常规光学显微成像的最小尺寸,利用新材料和新设计实现对微小物体更为精细的成像,超分辨率能观察到普通分辨系统“视而不见”的微小结构^[14]。当前的太赫兹皮肤癌/乳腺癌检测报道基本集中于二维成像进行平面观测^[15]。皮肤真皮细胞中70%为水分,而水对太赫兹波的衰减很大,目前绝大部分太赫兹医疗研究都回避了水分影响,对样品采用脱水、切片、浸蜡等处理,实验效果很好,但是回避了实际非侵入医疗检测中必须面对的高水分含量导致的大衰减问题。因此,本项目在高分辨率二维成像的基础上,对三维成像展开探索,将探测范围扩展至皮下一定深度,以全面提供皮肤信息。多参数调制能够获得对目标组织和细胞团的多角度图像和数据信息,进而利用先进的信号处理技术,减少场景的不确定性和误差,最大限度利用源图像的信息,以实现图像增强、特征提取、去噪、目标的

分类识别,从而实现对目标对象甚至是三维图像的清晰还原,帮助医生准确判断病情。

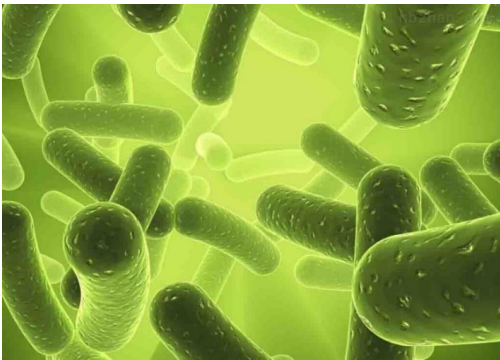


图 3 皮肤组织结构中黑色素纤维结构
Fig.3 Structure of melanin in skin tissue

4 精确电磁计算技术实现对癌变组织的有效甄别

随着现代计算技术的发展,基于有限元、时域有限差分等算法的电磁计算技术已经能够实现对波长或亚波长尺寸结构的精确分析(图 4)。因此可从电磁学角度分析比较正常皮肤组织和癌变组织差异,分析不同物质成分下导致的分立电磁行为,通过不断调整优化皮肤电磁模型,探索细胞癌变产生的独特电磁变化。

另一方面,电磁计算平台一旦搭建,无需耗费大量的实验成本,通过对不同皮肤层组织的建模和探索,能够更快捷、更直观地给出较为信服的电磁场解

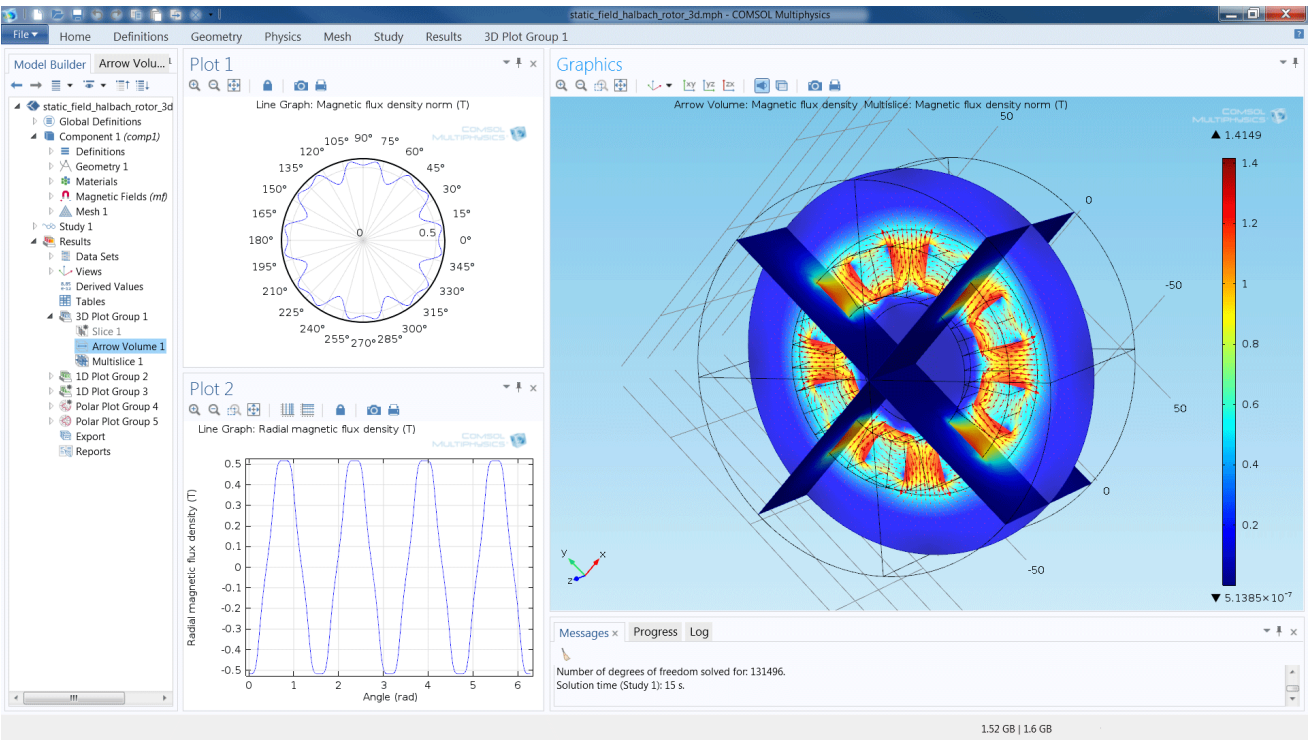


图 4 对微观结构的精确电磁仿真
Fig.4 Precise electromagnetic simulation of microstructures

释。因此,结合皮肤生物特征和物理化学特性,利用电磁计算技术对皮肤模型的分析能够构建多参数下的理论结构数据库,最后通过与同一参数的实验结果对比,并进行数据挖掘整理,对癌变组织的有效甄别提供电磁方面的解析。

5 结 语

本项目属前沿研究的青年科学家专题,借助国家重点研发计划的资助,我们希望通过皮肤癌检

测的研究,形成一套行之有效的皮肤癌早期精确诊断的方法,并通过加深太赫兹波的有效探测范围,突破实际医学成像应用中的技术瓶颈。同时可将该技术推广至乳腺癌、口腔癌、食道癌、结肠癌、膀胱癌、前列腺癌等其他表皮癌症的早期诊断,为该类恶性癌变组织的甄别提供有效的太赫兹电磁分析方法,并将该方法推广到一些具有共性、面临有限穿透深度的医学组织探测问题中,为我国医疗诊断领域提供具有自主知识产权的原创性技术手段。

【参考文献】

- [1] HE J W, YE J S, WANG X K, et al. A broadband terahertz ultrathin multi-focus lens[J]. Sci Rep, 2016, 6(28800): 1-8.
- [2] SAFRAI E, BEN ISHAI P, POLSMAN A, et al. The correlation of ECG parameters to the sub-THz reflection coefficient of human skin[J]. IEEE Trans Terahertz Sci Technol, 2014, 4(5): 624-630.
- [3] ZHANG M Y, YEOW J T. Nanotechnology based terahertz biological sensing: a review of its current state and things to come[J]. IEEE Nanotechnol Mag, 2016, 10(3): 30-38.
- [4] KAWASE K, SHIBUYA T, HAYASHI S, et al. THz imaging techniques for nondestructive inspections[J]. Regresar Al Número, 2010, 11(7): 510-518.
- [5] TITOVA L V, AYESHESHIM A K, GOLUBOV A A, et al. Intense THz pulses down-regulate genes associated with skin cancer and psoriasis: a new therapeutic avenue[J]. Sci Rep, 2013, 3(2363): 1-6.
- [6] ZAYTSEV K I, GAVDUSH A A, CHERNOMYRDIN N V, et al. Highly accurate *in vivo* Terahertz spectroscopy of healthy skin: variation of refractive index and absorption coefficient along the human body [J]. IEEE Trans Terahertz Sci Technol, 2015, 5(5): 817-827.
- [7] YAMAGUCHI S, FUKUSHI Y, KUBOTA O, et al. Brain tumor imaging of rat fresh tissue using terahertz spectroscopy [J]. Sci Rep, 2016, 6(30124): 1-6.
- [8] HINTZSCHE H, STOPPER H. Effects of terahertz radiation on biological systems [J]. Crit Rev Environ Sci Technol, 2012, 42 (22): 2408-2434.
- [9] HANGYO M. Development and future prospects of terahertz technology[J]. Jpn J Appl Phys, 2015, 54(12): 1-16.
- [10] ECHCHGADDA I, GRUNDT J E, CERNA C Z, et al. Terahertz radiation: a non-contact tool for the selective stimulation of biological responses in human cells [J]. IEEE Trans Terahertz Sci Technol, 2016, 6(1): 54-68.
- [11] CAGLAYAN C, TRICHOPOULOS G C, SERTEL K. On-wafer device characterization with non-contact probes in the THz band [C]. IEEE Antennas and Propagation Society International Symposium, 2013.
- [12] 何明霞, 陈涛. 太赫兹科学技术在生物医学中的应用研究[J]. 电子测量与仪器学报, 2012, 26(6): 471-483.
- HE M X, CHEN T. Application of terahertz science and technology in biology and medicine research [J]. Journal of Electronic Measurement and Instrument, 2012, 26(6): 471-483.
- [13] WILMINK G J, GRUNDT J E. Current state of research on biological effects of terahertz radiation [J]. J Infrared Millim Terahertz Waves, 2011, 32(10): 1074-1122.
- [14] XIE Y Y, HU C H, SHI B, et al. An adaptive super resolution reconstruction for terahertz image based on MRF model [J]. Applied Mechanics and Materials, 2013, 373(6): 541-546.
- [15] TITOVA L V, AYESHESHIM A K, GOLUBOV A A, et al. Intense THz pulses cause H2AX phosphorylation and activate DNA damage response in human skin tissue [J]. Biomed Opt Express, 2013, 4(4): 559-568.

(编辑:陈丽霞)



祁峰 研究员,博士生导师,中国科学院沈阳自动化研究所太赫兹成像实验室主任,2015年入选中科院“百人计划”A类,辽宁省百千万人才工程。2003年浙江大学毕业后赴比利时天主教鲁汶大学攻读硕士、博士学位,之后在日本理化研究所、德国法兰克福歌德大学、英国伯明翰大学从事科研工作。共参与太赫兹科研项目13项,其中主持6项,包括国家重点研发计划、国家自然科学基金等国家级项目4项。发表学术论文76篇(其中SCI/EI论文56篇),国际会议邀请报告5次,申请日本发明专利1项。自2012年起担任全球毫米波年会技术委员会委员,2014年获大会最佳论文奖,2016年担任分会主席,2015年参加国际能源、材料、纳米技术会议担任分会主席。14个国际期刊审稿人,入选国家科技专家库。