

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2025.02.013

医学信号处理与医学仪器

基于太赫兹时域光谱技术的大鼠皮肤瘢痕无创检测

木热孜亚·衣明江¹, 耿少辉¹, 管一玮², 沈春丽³, 温景琦⁴, 黄光瑞¹

1. 北京中医药大学生命科学院, 北京 102446; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 3. 北京中医药大学针灸推拿学院, 北京 100029; 4. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029

【摘要】目的:利用太赫兹时域光谱技术,探索大鼠皮肤瘢痕与正常皮肤的太赫兹信号特征差异,为皮肤瘢痕的病理检测提供新型无创检测技术。**方法:**制备全层皮肤缺损大鼠模型,利用反射式太赫兹时域光谱系统获得大鼠正常皮肤组织以及瘢痕组织的太赫兹信号图。**结果:**大鼠正常皮肤太赫兹信号可见两个明显的反射时域信号峰,且不同反射点反射峰信号特征较为规律;大鼠皮肤瘢痕部位太赫兹信号也具有两个明显的反射时域信号峰,但最高峰值相比正常皮肤太赫兹信号低。此外,通过主成分分析法发现瘢痕部位信号聚集在一起,正常皮肤信号聚集在一起。不同部位的太赫兹信号差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**太赫兹时域光谱技术可应用于皮肤瘢痕的无创检测,在生物医学领域具有很好的应用前景。

【关键词】皮肤瘢痕; 太赫兹时域光谱; 主成分分析

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2025)02-0227-05

Non-invasive detection of rat skin scars using terahertz time-domain spectroscopy technology

MUREZIYA Yimingjiang¹, GENG Shaohui¹, GUAN Yiwei², SHEN Chunli³, WEN Jingqi⁴, HUANG Guangrui¹

1. School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102446, China; 2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 3. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 4. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To explore the difference in terahertz signal characteristics between rat skin scar and normal skin using terahertz time-domain spectroscopy technology, thereby providing a novel non-invasive detection technique for the pathological examination of skin scars. **Methods** A rat model of whole-layer skin defect was prepared, and a reflectance terahertz time-domain spectroscopy system was used to obtain the terahertz signal maps of normal skin and scarred area. **Results** The terahertz signals of normal skin showed two obvious reflection time-domain signal peaks, and the characteristics of the reflection peaks at different reflection points were relatively regular. The terahertz signals of skin scar also had two obvious reflection time-domain signal peaks, but the highest peak was lower than that of normal skin. In addition, principal component analysis revealed that skin scar signals and normal skin signals were clustered together separately. The terahertz signal at different sites differed significantly ($P<0.05$). **Conclusion** Terahertz time-domain spectroscopy technology can be applied to the non-invasive detection of skin scarring, exhibiting a good application prospect in biomedicine.

Keywords: skin scar; terahertz time-domain spectroscopy; principal component analysis

【收稿日期】2024-10-20

【基金项目】国防科技创新特区 H863 计划项目(20-163-02-ZT-008-003-01); 国家级大学生创新创业训练计划项目(202410026006)

【作者简介】木热孜亚·衣明江, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治免疫性疾病及太赫兹病理诊断, E-mail: marziya96@163.com

【通信作者】黄光瑞, 教授, 研究方向: 中医药防治免疫性疾病及太赫兹病理诊断, E-mail: hgr@bucm.edu.cn

前言

皮肤是机体最大的外部器官, 易遭受各类创伤^[1]。伤口愈合过程中, 各种原因导致的胶原代谢平衡紊乱可形成病理性瘢痕, 瘢痕从外观和机体功能方面可给患者带来生理上的痛苦, 造成躯体功能障碍和心理负担^[2]。因此, 无论在烧创伤科、整形科还是皮肤科, 瘢痕都是临床上高度关注的焦点, 瘢痕客观可靠的评判方法和防治措施都是临床热点问题^[3]。

目前的研究基于瘢痕和健康皮肤组织微血管的差异,在瘢痕评估的应用中探索了几种非侵入性技术,如多普勒灌注成像^[4]和激光散斑灌注成像^[5],然而这两种技术具有一定的损伤性^[6]。太赫兹时域光谱(Terahertz Time-Domain Spectroscopy, THz-TDS)是一种飞秒激光器的光谱探测技术,可同时获得样品在太赫兹波段的色散及吸收信息,提供组织内部结构和构象的特征光谱,以其无创、非侵入性的特点在医学成像领域具有巨大的应用潜力^[7-8]。皮肤组织由于其浅表位置而成为使用太赫兹辐射成像的理想目标。太赫兹光谱学和生物组织(包括皮肤)的成像是基于太赫兹辐射与组织水以及其他极性较低的生物分子、分离的细胞和组织的不同结构组分的相互作用^[9]。Arbab等^[10]通过THz-TDS获取不同严重程度的猪烧伤诊断图像,以区分不同烧伤严重程度并评估烧伤进展;Ke等^[11]对4个有诱导瘢痕的离体兔角膜样本进行THz-TDS扫描和成像,发现与高光谱技术相比,太赫兹光谱技术和成像技术在描述角膜瘢痕的空间分布和成分变化方面具有明显优势。目前,太赫兹技术在皮肤烧伤^[10,12]、肿瘤组织^[13-14]和皮肤非热辐射效应^[15]等方面已有部分研究成果,但在皮肤瘢痕监测方面的研究并不完善。因此,本研究基于THz-TDS技术进行瘢痕组织与正常皮肤的太赫兹信号对比,通过制备全层皮肤缺损大鼠模型,应用反射式THz-TDS系统采集大鼠皮肤组织样本两个区域(正常皮肤、瘢痕部位)不同位点的太赫兹信号,并采用主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)聚类的方式对比区分各部位的测试信号,构建皮肤瘢痕模型太赫兹评价体系,为临床诊断和评估皮肤瘢痕提供参考价值,为太赫兹技术应用于医学检测与成像提供实验数据支持。

1 材料与方法

1.1 材料与动物

采用反射式THz-TDS系统大恒光电GCD-501100M(中关村开放实验室)打孔器、碘伏、异氟烷(河北金达福药业有限公司)、脱毛膏、剃须刀、纱布和剪刀。SPF级雄性SD大鼠4周龄共19只,购于维通利华,饲养于北京中医药大学动物实验中心。大鼠饲养于温度19~23℃、湿度40%~60%、12 h光暗周期循环的环境中,自由饮水和进食,适应性饲养1周后,随机分为对照组9只,模型组10只。实验按照北京中医药大学学术委员会实验动物伦理分委员会(编号为BUCM-2021110111-4178)批准的程序进行。

1.2 全层皮肤缺损大鼠模型制备

模型组大鼠造模前禁食水12 h,异氟烷吸入麻

醉,脊椎左侧与右侧各旁1 cm作为造模区域,剪毛、脱毛处理,碘伏消毒。打孔器将造模区中心皮肤进行全层切除,每只大鼠打孔4个,直径约8 mm,深及皮下,碘伏消毒包扎,制成皮肤全层缺损模型。饲喂标准饲料,每天碘伏消毒换纱布包扎,维持伤口干燥,预防感染。

1.3 大鼠瘢痕皮肤样本制备

将大鼠于造模后第16天进行样本制备,将大鼠麻醉,剪取瘢痕周围皮肤1 cm×1 cm后处死,皮肤瘢痕样本的太赫兹扫描在半天内完成。

1.4 大鼠皮肤瘢痕太赫兹检测

本次实验测试选取反射式THz-TDS系统,测试两类区域,分别是正常皮肤部位、瘢痕部位。将大鼠皮肤样本平铺放置在两块磁铁底板之间,当太赫兹波垂直入射到大鼠皮肤上表面时,一部分太赫兹波在大鼠皮肤上表面发生反射,另一部分透射进入皮肤组织内部,并在皮肤组织与磁铁底板的接触界面再次发生反射(图1)。本研究选取皮肤前表面信号进行收集分析,2组区域各随机选取4个样本点,从而得到相应的太赫兹反射波形。每个波形的时间窗为60 ps,包含200~400个时间点,记录太赫兹信号的最大值以及最小值。

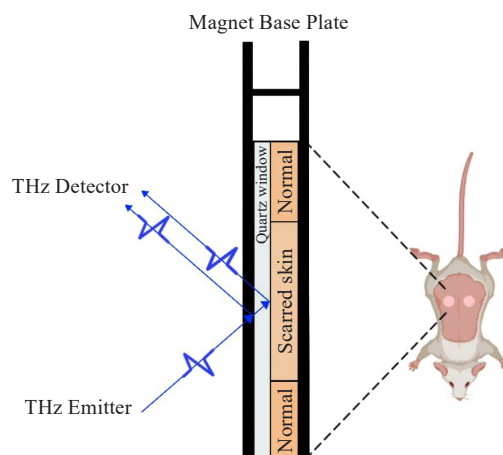


图1 太赫兹反射式成像检测样品的原理简图

Figure 1 Schematic diagram of sample detection by terahertz reflectance imaging

1.5 统计学方法

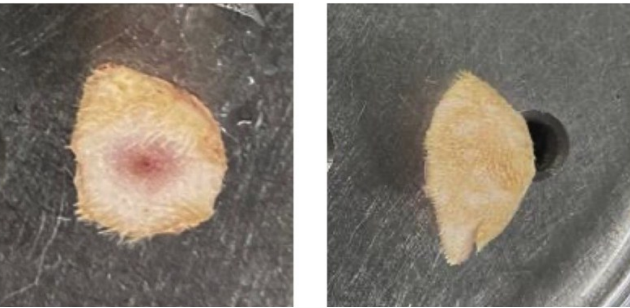
太赫兹信号采集皮肤组织样本各点的太赫兹信号的最大值与最小值作为标志数值,通过PCA聚类的方式,评估样本之间的相似性和差异性,区分瘢痕部位与正常皮肤的检测信号,同时,采用SPSS22.0软件进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差表示。最大值符合正态分布且方差齐,采用独立样本t

检验;最小值采用非参数检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 皮肤组织大体观察

剪取瘢痕组织 1 cm×1 cm 与正常皮肤组织 1 cm×1 cm 进行对比观察:正常皮肤组织为黄白色,质地较软;瘢痕组织颜色见深褐色或棕红色,质地偏硬(图2)。



a: 瘢痕部位大体图片 b: 正常皮肤大体图片

图2 大鼠瘢痕部位与正常皮肤大体观察图片

Figure 2 Gross observations of the scarred area and normal skin in rats

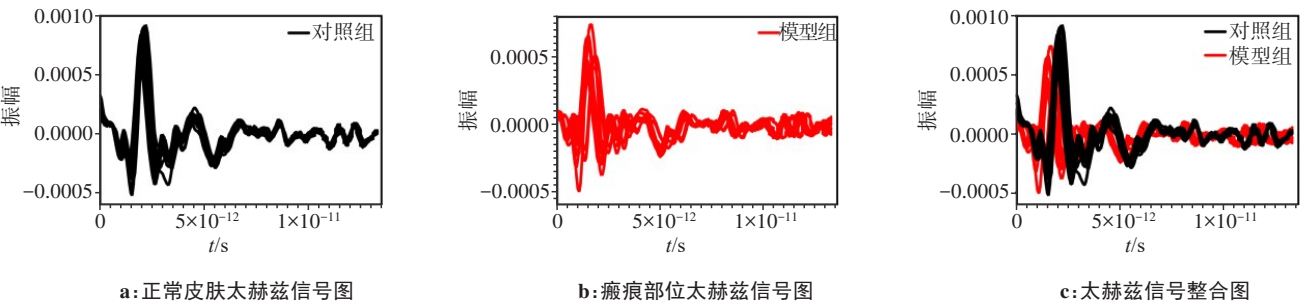
2.2 大鼠皮肤瘢痕与正常皮肤的太赫兹信号对比

2.2.1 大鼠正常皮肤太赫兹信号特征 图3a显示了正常大鼠皮肤检测点对应的反射信号,大鼠正常皮肤太赫兹信号可见两个明显的反射时域信号峰,且不

同反射点太赫兹信号特征较为规律。太赫兹信号在出现最高峰后振幅随时间变小,且数据重合度较高。

2.2.2 大鼠皮肤瘢痕太赫兹信号特征 图3b显示了模型组大鼠创伤部位检测点对应的反射信号,大鼠皮肤瘢痕部位也同样有两个明显的信号峰,与正常皮肤的太赫兹信号形状相似。将单个扫描位点的太赫兹信号整合到同一个坐标系中,在图3c中可见,模型组与正常组相比,瘢痕部位的最高峰整体比正常皮肤最高峰出现得早,且正常皮肤的峰值比瘢痕部位皮肤的峰值要高,这有可能是因为瘢痕部位表面不平整且因组织胶原蛋白排列不规则导致瘢痕部位皮肤质地硬化等原因,信号反射后发生散射现象,部分信号不能按原来路径反射回去,导致其峰值降低。皮肤中的微小结构改变也可导致太赫兹信号的差异。据报道,瘢痕部位皮肤组织与正常皮肤组织中的胶原纤维排列方式不同,瘢痕组织中的胶原纤维以平行的方式排列,而正常皮肤组织的胶原纤维排列方式更为随机^[16]。以上差异都可能是正常皮肤与瘢痕部位皮肤信号差异的原因。

如图3所示,不管是正常皮肤的太赫兹信号还是瘢痕部位皮肤的太赫兹信号,其波形都有一个共性:先有一个最低的峰值,再上升形成最高的峰值,因此本研究选择了这两个数值进行分析比较。由图4显著性差异分析图可看出模型组(瘢痕组织)与对照组(正常皮肤)最大值和最小值的太赫兹信号差异有统计学意义($P<0.05$)。



a: 正常皮肤太赫兹信号图 b: 瘢痕部位太赫兹信号图 c: 太赫兹信号整合图

图3 大鼠正常皮肤与瘢痕部位太赫兹信号图

Figure 3 Terahertz signal maps of normal skin and scarred areas in rats

2.3 PCA

将正常皮肤与瘢痕部位皮肤的信号进行降维分析,PCA聚类图可区分瘢痕部位信号与正常皮肤信号。由图5可知,瘢痕部位与正常皮肤部位的太赫兹信号组成具有显著的分异性,PC1和PC2的前两个主成分得分分别为89.8%和10.2%。瘢痕部位信号聚集在一起,正常皮肤信号聚集在一起,两组数据可以区分开。

3 讨论

本研究采用反射式THz-TDS系统对比大鼠正常皮肤与瘢痕皮肤的太赫兹信号特征图,并用PCA进行对比展示。实验结果表明大鼠正常皮肤太赫兹信号可见两个明显的反射时域信号峰,且不同反射点太赫兹信号反射峰信号特征较为规律;大鼠皮肤瘢

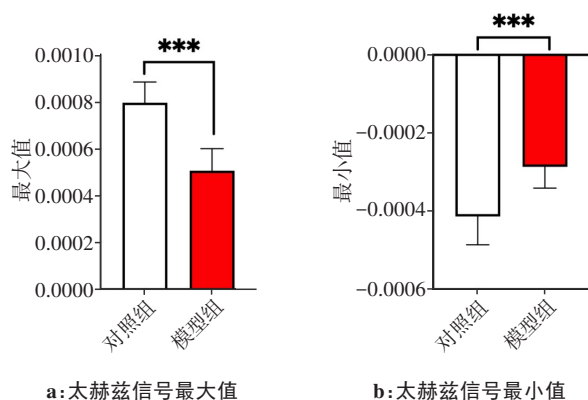
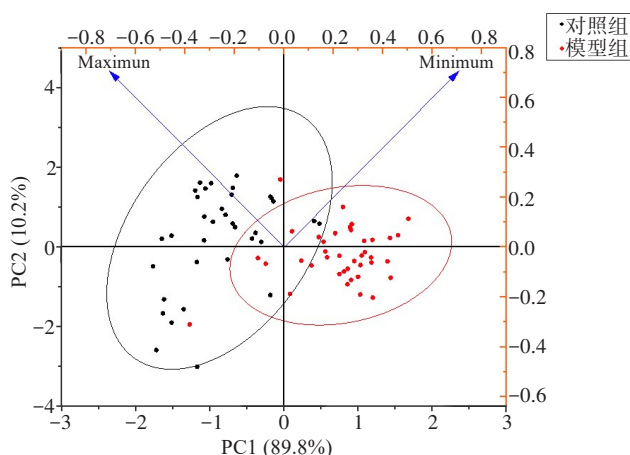
图4 显著性差异分析图(*** $P<0.05$)Figure 4 Significant difference analysis plots (*** $P<0.05$)

图5 主成分得分图

Figure 5 Principal component score chart

痕部位的反射信号结构轮廓与正常皮肤较为相似,但波峰的最大值与最小值与正常组相比信号明显降低;通过PCA可将瘢痕部位信号与正常皮肤信号区分开来。

太赫兹用于皮肤检测的应用主要有烧伤和伤口愈合等。与本研究不同,太赫兹检测烧伤组织主要是确定水肿的组成和状态,太赫兹成像对于水肿组织以及成分的变化非常敏感。本研究使用离体组织进行检测,关于烧伤的研究主要是活体研究进行评估烧伤等级^[17-18]。与本研究的普通伤口所引起的瘢痕不同,Hernandez-Cardoso等^[19]发现太赫兹成像能绘制皮肤的水合作用,可用于评估糖尿病足的恶化。

目前临床常用的瘢痕评估工具有温哥华瘢痕量表^[20]、视觉模拟量表^[21]、患者与观察者瘢痕评估量表^[22]这3种评价方法,通过对瘢痕的色泽、厚度和韧性等进行半定量评分或定量测量,间接反映瘢痕量^[23-24],存在一定的主观性。借助太赫兹技术手段,通过算法、模型和软件相结合的方法对检测到的时

域光谱进行处理后可为瘢痕的检测和鉴别提供重要信息。可借助太赫兹技术评价伤口处瘢痕修复,监测伤口瘢痕状况,相较超声波、X光、核磁共振及红外线等传统意义上的医疗手段,太赫兹技术在分辨率及耗能等方面的表现更具优势,观测者可以利用太赫兹技术从多方面观测伤口处瘢痕的情况^[25]。

本研究证明了THz-TDS技术应用于皮肤瘢痕无创检测的可行性,能明显区分出正常皮肤组织与瘢痕部位皮肤组织,为未来皮肤创伤检测的太赫兹临床应用奠定实验基础,THz-TDS技术有望成为皮肤创伤检测的一种新手段。同时,本研究仍存在一定的局限性,在样本制备方面,本次实验采用离体皮肤,在后续的实验研究中可应用与人体表皮、厚度、毛囊密度和细菌群相似的在体猪皮肤或者人体皮肤,这一过程的完成将为太赫兹技术在皮肤瘢痕检测方案的完善提供参考。

【参考文献】

- [1] 张婧. 巨噬细胞在皮肤伤口愈合过程中的调控作用及其机制研究[D]. 西安: 西北大学, 2019.
Zhang J. Mechanism study of the regulatory role of macrophages in skin damage repair[D]. Xi'an: Northwest University, 2019.
- [2] 梁铮韵, 王友彬, 郝岩, 等. 病理性瘢痕的实验模型分析[J]. 中国美容整形外科杂志, 2024, 35(3): 192.
Liang ZY, Wang YB, Hao Y, et al. Experimental model analysis of pathological scars [J]. Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery, 2024, 35(3): 192.
- [3] 中国临床瘢痕防治专家共识制定小组. 中国临床瘢痕防治专家共识[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2017, 12(6): 401-406.
Chinese Clinical Scar Prevention and Treatment Expert Consensus Development Group. Consensus of Chinese clinical scar prevention and treatment experts[J]. Chinese Journal of Injury Repair and Wound Healing (Electronic Edition), 2017, 12(6): 401-406.
- [4] Fulton JE. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars[J]. Dermatol Surg, 1995, 21(11): 947-951.
- [5] Gong PJ, McLaughlin RA, Liew YM, et al. Assessment of human burn scars with optical coherence tomography by imaging the attenuation coefficient of tissue after vascular masking[J]. J Biomed Opt, 2014, 19(2): 21111.
- [6] Fan ST, Ung BS, Parrott EP, et al. *In vivo* terahertz reflection imaging of human scars during and after the healing process [J]. J Biophotonics, 2017, 10(9): 1143-1151.
- [7] Mogensen M, Jemec GB. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies [J]. Dermatol Surg, 2007, 33(10): 1158-1174.
- [8] Taylor ZD, Singh RS, Bennett DB, et al. THz medical imaging: *in vivo* hydration sensing[J]. IEEE Trans Terahertz Sci Technol, 2011, 1(1): 201-219.
- [9] Nikitkina AI, Bikmulina PY, Gafarova ER, et al. Terahertz radiation and the skin: a review[J]. J Biomed Opt, 2021, 26(4): 043005.
- [10] Arbab MH, Dickey TC, Winebrenner DP, et al. Terahertz reflectometry of burn wounds in a rat model[J]. Biomed Opt Express, 2011, 2(8): 2339-2347.
- [11] Ke L, Wu QY, Zhang N, et al. *Ex vivo* sensing and imaging of corneal scar tissues using terahertz time domain spectroscopy[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2021, 255: 119667.
- [12] Peralta XG, Lipscomb D, Wilmink GJ, et al. Terahertz spectroscopy of human skin tissue models with different melanin content [J]. Biomed Opt Express, 2019, 10(6): 2942-2955.

- [13] Li DD, Yang ZB, Fu AL, et al. Detecting melanoma with a terahertz spectroscopy imaging technique[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2020, 234: 118229.
- [14] Miura Y, Kamataki A, Uzuki M, et al. Terahertz-wave spectroscopy for precise histopathological imaging of tumor and non-tumor lesions in paraffin sections[J]. Tohoku J Exp Med, 2011, 223(4): 291-296.
- [15] Kim KT, Park J, Jo SJ, et al. High-power femtosecond-terahertz pulse induces a wound response in mouse skin[J]. Sci Rep, 2013, 3: 2296.
- [16] Tuan TL, Nichter LS. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation[J]. Mol Med Today, 1998, 4(1): 19-24.
- [17] Tewari P, Kealey CP, Bennett DB, et al. *In vivo* terahertz imaging of rat skin burns[J]. J Biomed Opt, 2012, 17(4): 040503.
- [18] Bajwa N, Sung S, Ennis DB, et al. Terahertz imaging of cutaneous edema: correlation with magnetic resonance imaging in burn wounds[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2017, 64(11): 2682-2694.
- [19] Hernandez-Cardoso GG, Amador-Medina LF, Gutierrez-Torres G, et al. Terahertz imaging demonstrates its diagnostic potential and reveals a relationship between cutaneous dehydration and neuropathy for diabetic foot syndrome patients[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 3110.
- [20] van der Wal MB, Verhaegen PD, Middelkoop E, et al. A clinimetric overview of scar assessment scales[J]. J Burn Care Res, 2012, 33(2): e79-e87.
- [21] Valente JH, Jay GD, Schmidt ST, et al. Digital imaging analysis of scar aesthetics[J]. Adv Skin Wound Care, 2012, 25(3): 119-123.
- [22] Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation[J]. Plast Reconstr Surg, 2004, 113(7): 1960-1965.
- [23] Beausang E, Floyd H, Dunn KW, et al. A new quantitative scale for clinical scar assessment[J]. Plast Reconstr Surg, 1998, 102(6): 1954-1961.
- [24] van de Kar AL, Corion LU, Smeulders MJ, et al. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the patient and observer scar assessment scale[J]. Plast Reconstr Surg, 2005, 116(2): 514-522.
- [25] 韩丽娜, 教媛媛, 宁威. 太赫兹成像和光谱在医疗领域的应用综述[J]. 重庆邮电大学学报(自然科学版), 2021, 33(2): 242-252.
Han LN, Jiao YY, Ning W. Application of terahertz imaging and spectroscopy in medical field[J]. Journal of Chongqing University of Posts and Telecommunications (Natural Science Edition), 2021, 33(2): 242-252.

(编辑:谭斯允)