

基于太赫兹光谱和成像的前列腺癌检测

张君席¹, 刘振湘¹, 张平², 白志明¹

1. 中南大学湘雅医学院附属海口医院泌尿外科, 海南 海口 570208; 2. 福州大学机械工程及自动化学院, 福建 福州 350108

【摘要】目的:探讨太赫兹电磁波应用于前列腺癌的诊断。**方法:**抽取32例前列腺癌患者的石蜡组织块,同时行H-E染色和太赫兹反射式成像检测后,根据H-E病理结果,找出前列腺组织块样本的肿瘤区域、正常前列腺组织区域、平滑肌区域,然后再对这3个区域行太赫兹透射式光谱检测。**结果:**反射式成像识别和H-E染色找出的肿瘤区域之间形状和面积大小都存在相关性($P<0.001$);3类组织区域透射式光谱测出的吸收系数和折射率存在显著差异($P<0.001$);肿瘤组织对太赫兹光谱的吸收系数与细胞核百分比存在相关性($P<0.001$);5组不同分级分组的肿瘤组织之间的吸收系数均存在差异($P<0.001$)。**结论:**太赫兹成像能较准确地识别石蜡包埋的前列腺肿瘤组织轮廓;太赫兹光谱技术不仅能区分平滑肌、肿瘤和正常前列腺组织,而且还能识别不同分级分组的腺癌;肿瘤石蜡组织对太赫兹的光学反应与细胞核百分比有关。

【关键词】前列腺癌;太赫兹光谱与成像;H-E染色;吸收系数;折射率

【中图分类号】R318;R737.25;O433.4

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)05-0556-07

Detection of prostate cancer based on terahertz spectroscopy and imaging

ZHANG Junxi¹, LIU Zhenxiang¹, ZHANG Ping², BAI Zhiming¹

1. Department of Urinary Surgery, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou 570208, China; 2. School of Mechanical Engineering and Automation, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China

Abstract: Objective To investigate the application of terahertz electromagnetic waves in the diagnosis of prostate cancer. **Methods** The paraffin tissue mass of 32 patients with prostate cancers were extracted and detected with H-E staining and terahertz reflection imaging. According to the H-E pathological results, the tumor area, normal prostate tissue area and smooth muscle area of the prostate tissue sample were identified, and then terahertz transmission spectral detection was performed on the 3 areas. **Results** There were correlations in the shape and size of the tumor areas identified by reflection imaging recognition and H-E staining ($P<0.001$). Significant differences were found in the absorption coefficient and refractive index measured by transmission spectra in the 3 areas ($P<0.001$). The absorption coefficient of terahertz spectrum was correlated with the percentage of nucleus ($P<0.001$). Moreover, there were differences in the absorption coefficient among the 5 groups of different tumor grades and groupings ($P<0.001$). **Conclusion** Terahertz imaging can clearly identify the contour of paraffin-embedded prostate tumor. Terahertz spectroscopy can not only distinguish smooth muscle, tumor and normal prostate tissue, but also identify prostate cancer of different grades and groupings. The optical reaction of tumor paraffin tissue to terahertz is related to the percentage of nucleus.

Keywords: prostate cancer; terahertz spectrum and imaging; H-E staining; absorption coefficient; refractive index

前言

前列腺癌传统检测方法包括PSA筛查、MRI、CT

等,这些方法诊断前列腺癌准确性低,CT会危害人体健康,MRI对部分装有金属支架的患者存在检测的局限性,金标准就是穿刺活检,但有发热、感染、血便等并发症,而且穿刺过程非常复杂和耗时,不能提供实时诊断,无法用于前列腺癌的早期筛查,探索新型前列腺癌诊断技术对前列腺癌患者的诊治意义颇大^[1]。太赫兹波是指覆盖0.1~10 THz(1 THz=1 012 Hz)频率的电磁波^[2],与红外线、MR、X射线、超声等传统医学诊断技术相比,具有能量低、空间分辨率高、频谱分析能力宽等独特优势,不会像X射线、活检等检测方式一样对人体造成危害和创伤^[3]。有研究者认

【收稿日期】2019-04-07

【基金项目】国家自然科学基金(81760138);海南省国际科技合作项目(GJXM201108);海南省社会发展科技专项(ZDYF2017084)

【作者简介】张君席,硕士研究生,从事前列腺癌诊断的相关研究,E-mail: 1432678851@qq.com

【通信作者】刘振湘,教授,主任医师,从事前列腺癌诊断与治疗的相关研究,E-mail: liuzhenxianghk@163.com

为太赫兹可以检测出85%的成人癌症,包括皮肤癌、乳腺癌、食道癌、结肠癌、膀胱癌和前列腺癌,这些癌症都起源于上皮组织^[4]。Wang等^[5]已经构建了太赫兹电磁波引导的内窥金属导丝,使太赫兹光谱技术应用于前列腺癌、结肠癌、食道癌、膀胱癌、宫颈癌等癌症的检测成为研究热点。已有太赫兹波在乳腺癌^[6]、脑胶质瘤^[7]、结直肠肿瘤^[8]、皮肤基底细胞癌^[9]等肿瘤检测报道肿瘤组织对太赫兹的反应在某区域频段上不同于正常组织。目前没有太赫兹电磁波检测前列腺癌的相关报道,因此本研究对前列腺癌做了太赫兹光谱和成像检测,并将实验结果与病理检查进行对比。

1 资料与方法

1.1 标本采集及实验程序

随机抽取2016年1月~2019年2月在中南大学湘雅医学院附属海口医院行前列腺癌根治术的32例患者纳入研究。从档案室收集包含有肿瘤的福尔马林固定、石蜡包埋的前列腺组织标本。行H-E染色和太赫兹反射式成像检测后,根据H-E染色的病理结果,确定前列腺癌、正常前列腺和平滑肌组织的区域,然后再对这3种不同类型组织区域行太赫兹透射式光谱分析。

1.2 太赫兹反射式成像检测

样品厚度约为3 mm,应用太赫兹光谱成像仪的反射成像模块(TeraPulse 4000, 030-4000)对每个样本进行逐点扫描,频率范围为0.06~4.50 THz,扫描平面面积为(4×4) cm²,太赫兹光斑大小为250 μm、平移台步进尺寸为200 μm。其光学几何原理如图1所示,范例平滑肌、正常前列腺和肿瘤组织反射成像的脉冲函数如图2a和图2b所示,从它们的函数图差异可以得出,平滑肌、正常前列腺和肿瘤组织之间的反射率存在差异。

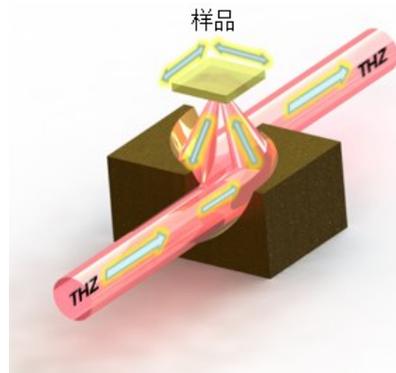
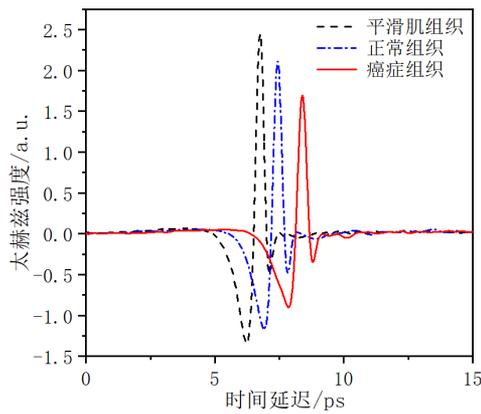
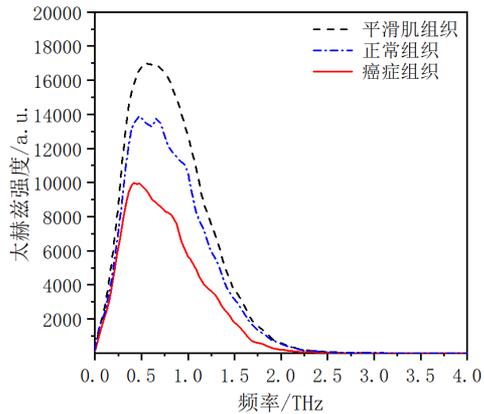


图1 太赫兹反射式成像检测样品的原理简图

Fig.1 Principle of terahertz reflection imaging for sample detection



a: 太赫兹反射成像时域图



b: 太赫兹反射成像频域图

图2 太赫兹反射成像时域图和频域图

Fig.2 Time- and frequency-domain diagrams of terahertz reflection imaging

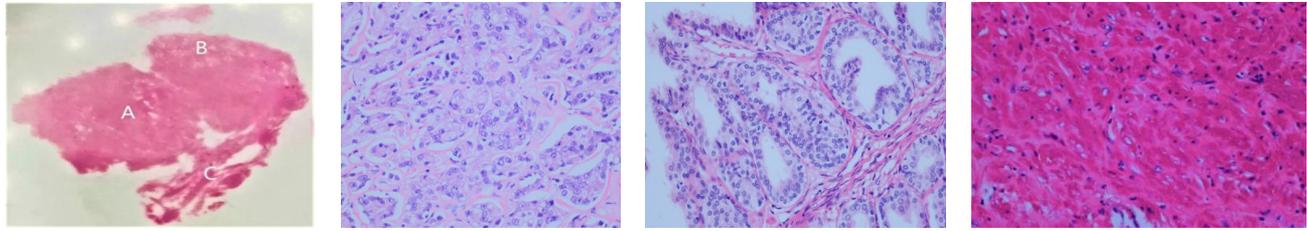
1.3 H-E染色组织病理学检查

沿样品横切面取5 μm厚的组织片黏附于粘性玻片表面行H-E染色,范例结果如图3所示,显微镜下放大400倍分别找出其肿瘤(A)、正常前列腺(B)、平滑肌组织区域(C)。

1.4 太赫兹透射式光谱技术检测

根据H-E染色确定各样品的平滑肌、正常前列腺和肿瘤组织区域。将样本厚度加工到约1.8 mm,应

用透射式光谱模块(TeraPulse 4000, 030-9416)分别对每个样本的平滑肌、正常前列腺、肿瘤组织3个区域进行逐点扫描,频率为0.5~2.0 THz,太赫兹光斑大小为250 μm、平移台步进尺寸为200 μm。透射式光谱检测的光学几何原理如图4所示,范例3类组织光谱的脉冲函数如图5a和图5b所示,从图中的差异可以得出,平滑肌、正常前列腺和肿瘤之间的吸收系数、折射率存在差异。



a: 前列腺组织标本H-E染色图 b: 前列腺癌病理图(x400) c: 正常前列腺病理图(x400) d: 平滑肌病理图(x400)

图3 前列腺标本H-E染色切片中不同组织区域的病理图

Fig.3 Histopathologic images of different tissue areas in H-E staining sections of prostate

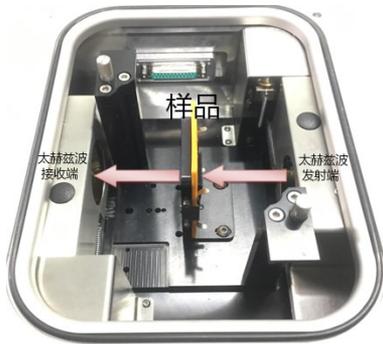
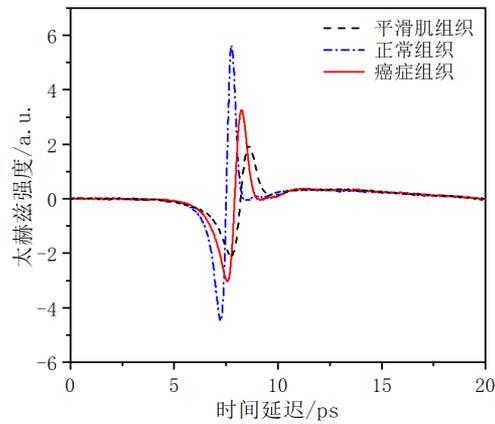


图4 太赫兹透射式光谱检测样品的原理简图

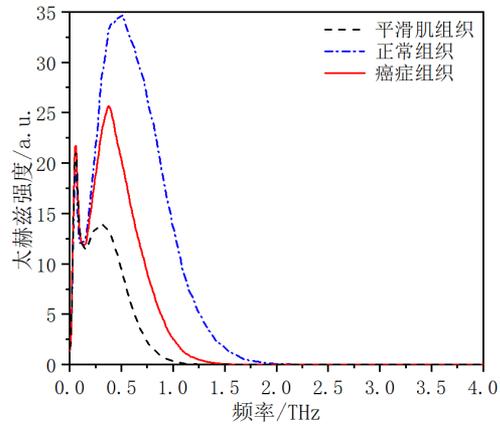
Fig.4 Principle of terahertz transmission spectra for sample detection

1.5 数据分析

1.5.1 太赫兹反射像识别和H-E染色找出的肿瘤区域肿瘤组织区域之间的形状、大小相关性分析 选取太赫兹频率为1.2 THz时的反射成像图进行分析,借助CAD计算面积,采用Pearson相关系数分析成像图和病理图肿瘤面积的关系;借助Python 3.6将太赫兹反射成像识别的和H-E染色显微镜下找出的肿瘤图形行二值化处理,将成像图和显微照片上的肿瘤二维形状简化为两个一维的轮廓,采用Spearman秩相关分析成像图和病理图之间的X、Y轴两个一维的线



a: 太赫兹透射光谱时域图



b: 太赫兹透射光谱频域图

图5 太赫兹透射光谱时域图和频域图

Fig.5 Time- and frequency-domain diagrams of terahertz transmission spectra

廓的相关性,如图6所示。为了保证成像图和病理图的肿瘤轮廓具有可比性,我们将相比较的成像图和病理原图的像素处理成相同大小。

1.5.2 肿瘤、正常前列腺、平滑肌3个区域之间太赫兹透射式光谱检出的吸收系数与折射率的差异分析 样品的吸收系数 $\alpha(\omega)$ 和折射率 $n(\omega)$ 的计算公式:

$$n(\omega) = \frac{c\varphi(\omega)}{\omega d} + 1 \tag{1}$$

$$k(\omega) = \ln \left[\frac{4n(\omega)}{A(\omega)(n(\omega)+1)^2} \right] \frac{c}{\omega d} \tag{2}$$

$$\alpha(\omega) = \frac{2k(\omega)\omega}{c} \tag{3}$$

其中, ω 为角频率; c 为真空光速; d 为样品厚度; $A(\omega)$ 为样品信号和参考信号的模; $\varphi(\omega)$ 代表样品信号与参考信号比值的相位^[10-11]。计量资料采用 t 检验。

1.5.3 肿瘤区域细胞核的百分占比与其太赫兹光谱吸收系数之间的相关性分析 有研究表明,脱水后的石蜡肿瘤组织,其形态和特征标志物等病理学和分子学上如核酸、蛋白质的变化是太赫兹电磁波检测前列腺癌的关键因素^[12]。由于核酸大部分位于细胞

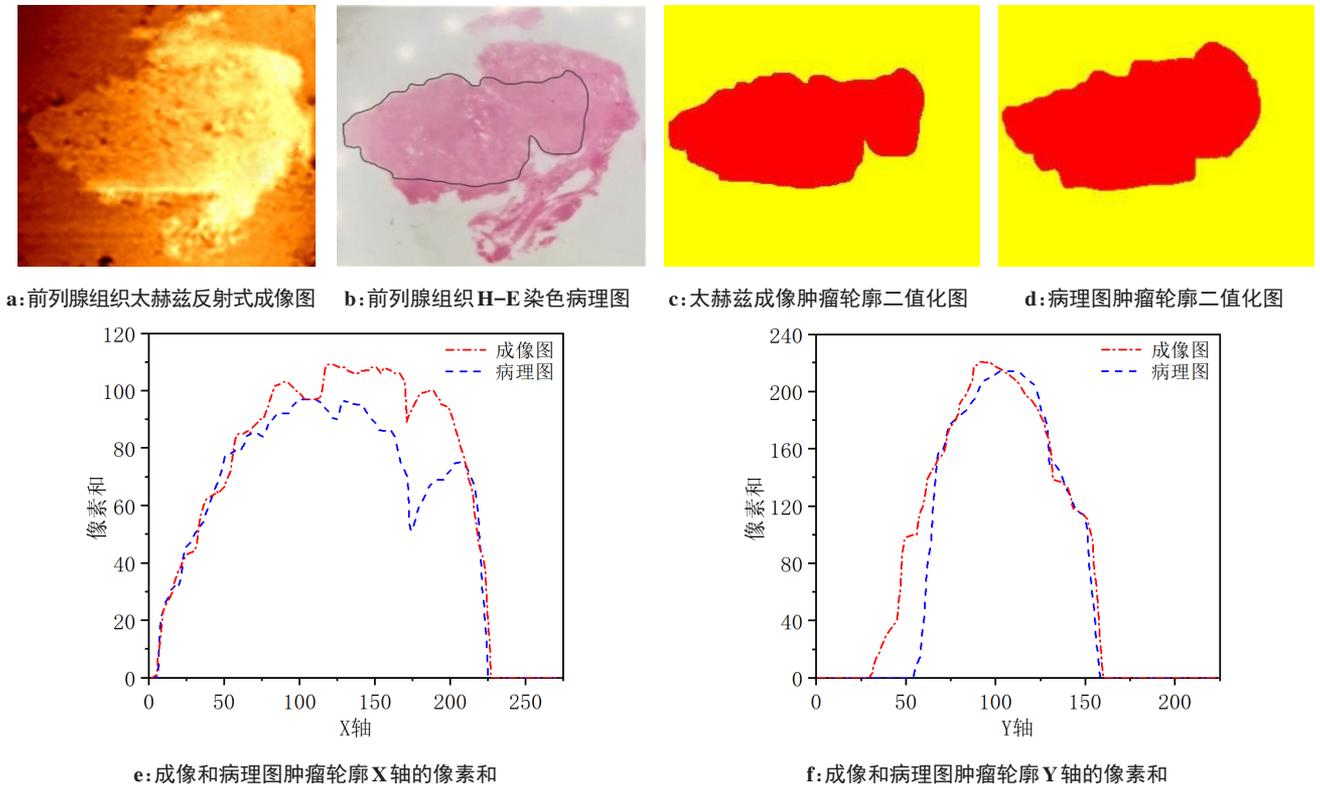


图6 太赫兹成像图和病理图之间肿瘤区域轮廓形状比较的过程图

Fig.6 Comparison of the contour of a tumor area between a terahertz image and a pathological image

核中,因此对细胞核的百分占比和太赫兹透射光谱吸收系数之间的关系做了分析。H-E染色病理图中的细胞核颜色为独特的蓝紫色,故可借助Photoshop计算其面积所占的百分比,处理过程如图7所示,肿瘤区域细胞核面积占比=(肿瘤区域细胞核面积/肿瘤区域总面积)%=(细胞核像素数/总像素数)%,在Photoshop中的色彩范围中选择绿色并于其直方图中计算绿色和病理图的总像素数,绿色像素数与总像素数的百分比即为细胞核的百分占比。

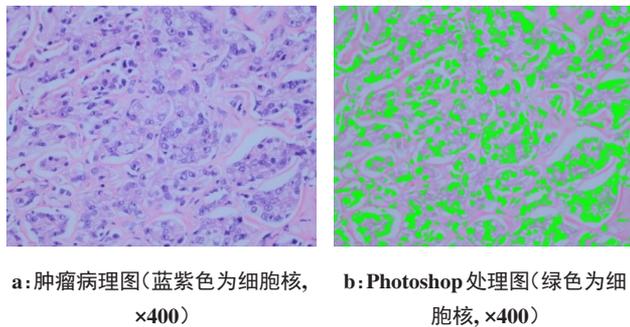


图7 肿瘤病理图和Photoshop处理图

Fig.7 Tumor pathological image and image processed with Photoshop

1.5.4 分级分组不同的肿瘤组织太赫兹光谱吸收系数之间的差异性分析 太赫兹除了区分肿瘤与正常组织外,能否为肿瘤恶性程度的分级分组提供帮助

呢?因此我们研究了分级分组不同的肿瘤区域太赫兹光谱的吸收系数的差异。前列腺癌的分级分组采用2016版WHO/ISUP分级分组系统,根据Gleason总评分和恶性程度的不同分成5组^[13],其中分级分组中的Gleason总评分为肿瘤组织区域主要结构评分+次要结构评分,分级分组越高代表癌的整体分化程度越低,肿瘤的恶性程度也就越高。分级分组越高同时也意味着肿瘤区域腺体减少、腺体间的排列也越不规则、基质和细胞核变大增多、核仁越大^[13]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析,多组间进行方差分析,两两比较采用SNK法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤组织区域太赫兹反射式成像图和病理图之间面积大小及轮廓形状的相关性分析结果

太赫兹反射式成像识别与H-E染色镜下找到的肿瘤面积大小之间存在线性关系,Pearson相关系数分析得出它们之间具有极高的正相关关系($P = 0.000 < 0.001$, $r = 0.971$)。采用Spearman秩相关分析肿瘤区域太赫兹反射成像识别图与病理图之间轮廓形状的相关性,取X轴和Y轴像素和比较得出的相关系数的均值作为成像图和病理图肿瘤区域形状相关程度的判断标准。所

有太赫兹成像图的肿瘤区域形状均和H-E病理图的肿瘤区域存在正相关关系($P = 0.000 < 0.050, r > 0$),其中高度正相关18例($0.7 \leq r < 1.0$)、中度正相关13例($0.4 \leq r < 0.7$)、低度正相关1例($r < 0.4$)。

2.2 肿瘤、正常前列腺、平滑肌组织3个区域之间太赫兹透射式光谱检出的吸收系数与折射率的差异性分析结果

太赫兹透射式光谱检测中,肿瘤、正常前列腺、平滑肌在不同频率下的平均折射率、吸收系数如图8和图9所示,平滑肌的太赫兹折射率、吸收系数大于肿瘤组织($P < 0.001$),肿瘤组织的太赫兹折射率、吸收系数大于正常前列腺($P < 0.001$)。

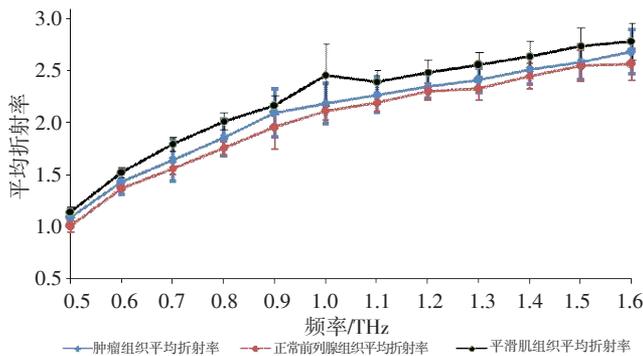


图8 前列腺不同组织区域太赫兹光谱平均折射率的折线图
Fig.8 Line graph of terahertz spectral mean refractive index in different areas

折线代表平均折射率,垂线代表标准差

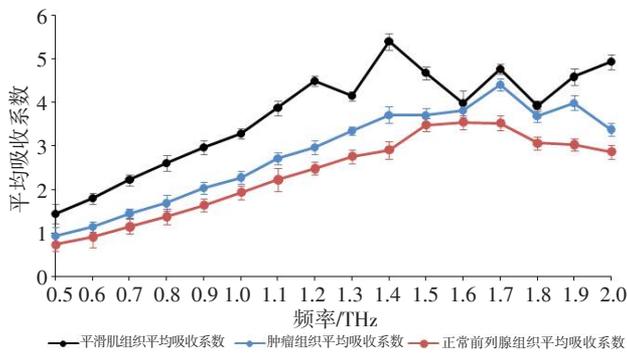


图9 前列腺不同组织区域太赫兹光谱平均吸收系数的折线图
Fig.9 Line graph of terahertz spectral mean absorption coefficient in different areas

折线代表平均吸收系数,垂线代表标准差

2.3 肿瘤组织区域细胞核的百分占比与其太赫兹光谱吸收系数之间的相关性分析结果

选取太赫兹频率为1.2 THz时研究肿瘤区域太赫兹光谱吸收系数和其细胞核百分占比之间的相关性,为了使细胞核百分比与吸收系数的相关性具有可比性,去掉百分位单位符号的百分比数据录入SPSS统计学软

件进行分析,它们之间的线性关系如图10所示,Pearson相关系数分析表明吸收系数与细胞核的面积占比存在极高的正相关关系($P < 0.001, r = 0.920$)。

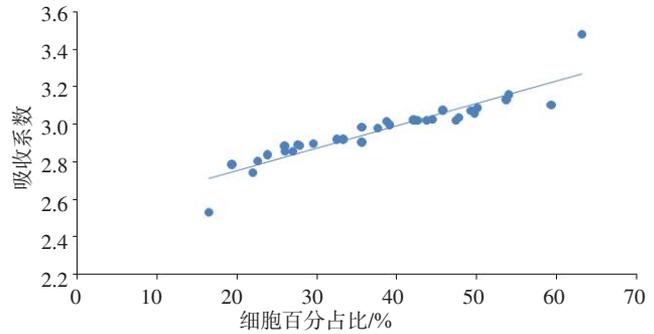


图10 1.2 THz时肿瘤组织太赫兹光谱吸收系数和细胞核百分占比的线性关系图

Fig.10 Linear relation diagram of terahertz spectral absorption coefficient and percentage of nucleus in tumor tissues at 1.2 THz

2.4 分级分组不同的5组前列腺肿瘤组织的太赫兹光谱吸收系数之间的差异性分析结果

依据 Gleason 评分的 WHO/ISUP 分级分组系统将样本分成共5组,其中1级分组9例、2级分组10例、3级分组7例、4级分组4例、5级分组2例。5组间不同频率下的平均吸收系数比较如图11所示,分级分组不同的5组样本对太赫兹的吸收系数存在显著差异($P < 0.001$)。

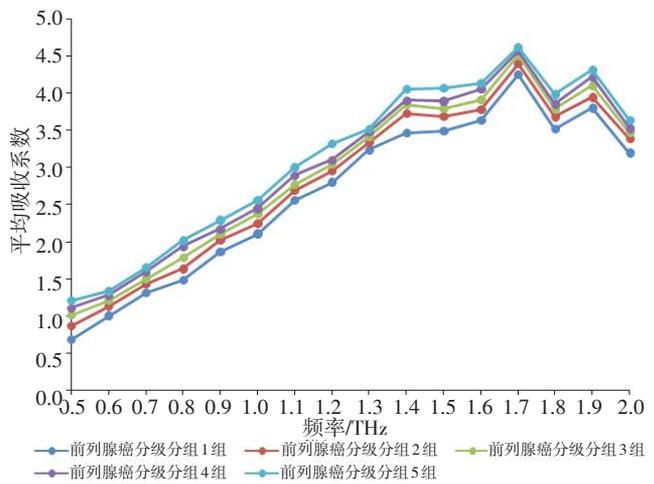


图11 5组分级分组不同的前列腺癌太赫兹光谱平均吸收系数的折线图

Fig.11 Line graph of the terahertz spectral mean absorption coefficient in the 5 groups of different tumor grades and groupings

3 讨论

本研究采用太赫兹反射式成像和透射式光谱检

测技术,检测包含肿瘤的前列腺脱水石蜡组织。为了方便成像图与病理图形状轮廓的比较以及减少太赫兹透射式光谱检测的取点实验难度,排除穿刺和电切的破碎组织,选取去除周围脂肪且包含肿物和肿物边缘腺体的根治术标本,选取的所有样本都含有较大范围的肿瘤组织集中区域,又因为前列腺的腺泡、腺叶间为丰富的纤维平滑肌间质,这些平滑肌间质为前列腺提供强大的收缩功能,因此所选标本的病理图能明显找到肿瘤、正常前列腺、平滑肌3个区域。肿瘤区域的成分为大量的癌组织夹杂着少量的正常细胞,正常前列腺区域的成分为正常腺体组织,平滑肌组织区域的成分为平滑肌组织。太赫兹反射式成像和透射式光谱两种方法逐点扫描检测样本时的光斑大小为 $250\ \mu\text{m}$ 、平移台步进尺寸为 $200\ \mu\text{m}$,而正常细胞大小仅 $10\ \mu\text{m}$ 左右且在肿瘤区域含量稀少,故肿瘤区域一个光斑检测一个点接收到的反射或透射讯号为大量癌组织夹杂着少量正常细胞的整体讯号,其中正常细胞微弱的检测讯号并不会影响整体讯号,因此可忽略其影响。

预实验选了5例分级分组各不相同的前列腺癌石蜡组织块在 4.0 、 3.0 、 2.0 、 1.8 、 $1.0\ \text{mm}$ 这5个厚度下进行光谱和成像检测,经4位实验者分析结果一致认为,该5例标本在 $3.0\ \text{mm}$ 厚度时成像的反射讯号均能较理想地识别肿瘤轮廓, $1.8\ \text{mm}$ 厚度时行透射光谱检测后根据公式算出3个组织区域的吸收系数、折射率均存在较为明显的差异,为了使不同分级分组的前列腺癌之间的吸收系数具有可比性,因此在后续研究中,所有标本做成像时统一加工成 $3.0\ \text{mm}$ 厚度,所有标本做光谱时再统一制作成 $1.8\ \text{mm}$ 厚度。同一个标本不同频率下的成像图是存在差异的,频率越低时成像图越暗即反射讯号越弱,频率越高时成像图越亮即反射讯号越强,因此频率太高或太低时检测的成像图都无法识别癌组织区域的轮廓。通过对32例标本在各个频率下的成像图进行筛选,并经4位实验者观察后,一致认为在频率为 $1.2\ \text{THz}$ 时所有标本的成像图能清晰地识别肿瘤区域轮廓,故选用频率 $1.2\ \text{THz}$ 时的成像图与病理图进行对比。

范例成像的时域图和频域图表明太赫兹的反射讯号为:平滑肌区域>正常前列腺区域>肿瘤区域,范例光谱的时域图和频域图表明太赫兹的透射讯号为:正常前列腺区域>肿瘤区域>平滑肌区域。这说明无论是反射还是透射光谱都能区分这3类组织区域,但是它们之间的结果由于讯号捕捉原理和实验条件的不同而不能呈负相关关系,原因如下:(1)反射成像选较厚的标本检测是为了防止太赫兹穿透

组织从而获得适当充足的反射信号,透射光谱选较薄的标本检测是为了促使太赫兹顺利穿透组织从而获得适当充足的透射信号,两者实验标本的厚度不一致;(2)反射成像捕获的讯号主要是组织浅层反射回来的强讯号,反射信号的强弱即反射率与组织表面结构的光滑程度密切相关,平滑肌组织表面结构相对最光滑,故其讯号最强,肿瘤组织表面结构相对最粗糙故其反射讯号最弱;(3)透射光谱捕获的主要是太赫兹穿透组织全层透射讯号,石蜡组织中透射讯号的强弱与组织全层吸收系数密切相关,而影响吸收系数主要与组织结构的致密程度相关,平滑肌组织排列最为致密故其吸收系数最大从而透射讯号最弱,正常前列腺组织存在大腺泡等相对疏松的结构,细胞核及核仁相对癌组织小而少,组织结构的致密程度比平滑肌和肿瘤都要低,故其吸收系数最低,从而透射讯号最强。

选用脱水组织而没有选含有水分的新鲜组织主要有以下几个原因:(1)水分能在很大程度上影响太赫兹检测组织的结果,切除组织的福尔马林固定、石蜡包埋技术消除了水分对太赫兹进行癌组织检测时产生的影响,为太赫兹应用于肿瘤的检测提供更为广阔的空间^[14];(2)样品进行脱水处理后,可以增加太赫兹检测组织的深度^[15];(3)根治切除的前列腺石蜡标本易获取,且可纳入研究的样本量大。脱水后,组织癌变时其形态和特征标志物等病理学和分子学上如核酸、蛋白质的变化,就成为太赫兹检测肿瘤的关键因素^[12,16]。因此分析前列腺肿瘤区域细胞核百分比与太赫兹吸收系数的关系,结果表明它们存在极高的正相关关系,间接验证了太赫兹的光学效应与核酸有关(石蜡组织核酸大部分位于细胞核)。

在前列腺石蜡组织中,太赫兹成像识别出的肿瘤轮廓形状和面积大小,与H-E染色的病理结果在很大程度上是相似的,这说明太赫兹反射式成像检测前列腺肿瘤具有相当高的精确性。平滑肌、肿瘤、正常前列腺组织对太赫兹光谱的吸收系数和折射率都不相同,其中平滑肌最高,正常前列腺组织最低,这意味着太赫兹波能识别前列腺不同类型的组织。病理分级分组越高的前列腺癌对太赫兹的吸收系数越高,这可能与癌变组织的结构变异相关,分级分组越高的前列腺癌腺体减少,基质和细胞核变大增多,核仁更大,同时核酸和蛋白质含量也会增加,不同分级分组吸收系数的差异跟细胞核百分占比与吸收系数成正相关的结论在理论上是相互成立的。

太赫兹对水分非常敏感,Yamaguchi等^[17]研究应用太赫兹光谱检测老鼠的大脑新鲜肿瘤组织,结果

表明水分含量和细胞密度是肿瘤组织对太赫兹反应与正常组织不同的关键因素。水分可以作为太赫兹检测新鲜肿瘤组织的一种天然造影剂^[3]。国内外研究结果启示,太赫兹光谱和成像技术应用于检测新鲜的前列腺癌组织是可行的,新鲜前列腺癌组织的太赫兹检测及其相关影响因素的分析将是未来重点研究内容之一。

国外已经有研究将太赫兹成像技术应用到乳腺癌的临床治疗中^[18],这项技术结合内窥镜设备应用在活体的边界范围可能在未来对放射肿瘤科医师做靶区勾画及外科医师手术切除范围选择提供帮助^[19],太赫兹应用于癌症检测的研究既是机遇又充满挑战^[20]。太赫兹电磁波应用于前列腺癌的诊断意义颇大,目前此研究尚处于起步阶段,期待国内外更多此方面的研究出现。

【参考文献】

- [1] ABDULMAJED M I, HUGHES D, SHERGILL S. The role of transperineal template biopsies of the prostate in the diagnosis of prostate cancer: a review[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2015, 12(2): 175-182.
- [2] FATTINGER C, GRISCHKOWSKY D, EXTER M V, et al. Far-infrared time-domain spectroscopy with terahertz beams of dielectrics and semiconductors[J]. *J Opt Soc Am B*, 1990, 7(10): 2006-2015.
- [3] YU C, FAN S, SUN Y, et al. The potential of terahertz imaging for cancer diagnosis: a review of investigations to date[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2012, 2(1): 33-45.
- [4] BOWMAN T C, EL-SHENAWEE M, CAMPBELL L K. Terahertz imaging of excised breast tumor tissue on paraffin sections[J]. *IEEE Trans Antennas Propag*, 2015, 63(5): 2088-2097.
- [5] WANG K, MITTLEMAN D M. Metal wires for terahertz wave guiding[J]. *Nature*, 2004, 432(7015): 376-379.
- [6] FITZGERALD A J, WALLACE V P, MERCEDES J L, et al. Terahertz pulsed imaging of human breast tumors[J]. *Radiology*, 2006, 239(2): 533-540.
- [7] MENG K, CHEN T N, CHEN T, et al. Terahertz pulsed spectroscopy of paraffin-embedded brain glioma[J]. *J Biomed Opt*, 2014, 19(7): 077001.
- [8] WAHAIA F, VALUSIS G, BERNARDO L M, et al. Detection of colon cancer by terahertz techniques[J]. *J Mol Struct*, 2011, 1006(1-3): 77-82.
- [9] RAHMAN A, RAHMAN A K, RAO B. Early detection of skin cancer via terahertz spectral profiling and 3D imaging[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 82: 64-70.
- [10] DUVILLARET L, GARET F, COUTAZ J L. Highly precise determination of optical constants and sample thickness in terahertz time-domain spectroscopy[J]. *Appl Opt*, 1999, 38(2): 409-415.
- [11] DORNEY T D, BARANIUK R G, MITTLEMAN D M. Material parameter estimation with terahertz time-domain spectroscopy[J]. *J Opt Soc Am A*, 2001, 18(7): 1562-1571.
- [12] ZHANG W, BROWN E, RAHMAN M, et al. Observation of terahertz absorption signatures in microliter DNA solutions[J]. *Appl Phys Lett*, 2013, 102(2): 023701.
- [13] 程亮, 徐嘉雯, 黄文斌, 等. 2016版WHO泌尿男性生殖系统肿瘤分类解读[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2016, 37(8): 566.
CHENG L, XU J W, HUANG W B, et al. Classification and interpretation of tumors in male reproductive system of WHO in 2016 edition[J]. *Chinese Journal of Urology*, 2016, 37(8): 566.
- [14] WAHAIA F, KASALYNAS I, SELIUTA D, et al. Study of gastric cancer samples using terahertz techniques[C]//Second International Conference on Applications of Optics and Photonics. SPIE, 2014: 9286.
- [15] 马品, 杨玉平, 范丽洁, 等. 肝脏和肺组织的太赫兹光谱成像[J]. *太赫兹科学与电子信息学报*, 2016, 14(6): 838-842.
MA P, YANG Y P, FAN L J, et al. Terahertz spectrum and imaging of liver and lung tissues[J]. *Journal of Terahertz Science and Electronic Information*, 2016, 14(6): 838-842.
- [16] KNAB J R, CHEN J Y, HE Y, et al. Terahertz measurements of protein relaxational dynamics[J]. *Proc IEEE*, 2007, 95(8): 1605-1610.
- [17] YAMAGUCHI S, FUKUSHI Y, KUBOTA O, et al. Origin and quantification of differences between normal and tumor tissues observed by terahertz spectroscopy[J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(18): 6808-6820.
- [18] WU F, WANG Z B, CAO Y D, et al. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(12): 2227-2233.
- [19] 李弦. 基于THz的人体胃癌组织检测技术研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
LI X. Study on the key techniques of human gastric cancerous tissue detection based on terahertz spectroscopy[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2016.
- [20] SON J H. Terahertz cancer imaging: challenges and opportunities[J]. *IEEE Trans Neural Networks*, 2015, 8(6): 1518-1530.

(编辑:陈丽霞)