



太赫兹辐射及其生物效应研究进展*

张怀延¹⁾ 刘 蓉¹⁾ 李 兵¹⁾ 刘定新²⁾ 许德晖^{1,2)**}

(¹⁾ 西安交通大学生命科学与技术学院, 西安 710049;

(²⁾ 西安交通大学电气工程学院电力设备电气绝缘国家重点实验室, 等离子体生物医学研究中心, 西安 710049)

摘要 随着太赫兹源和探测技术的不断进步, 太赫兹技术迅速发展并在众多领域有着广泛的应用前景. 特别是在生物医学领域, 太赫兹技术有望成为一种新型治疗手段. 本文首先介绍了太赫兹的电磁波特点及3种太赫兹波产生方式. 其次介绍了太赫兹辐射在生物上的两大效应: 热效应和非热效应. 最后从细胞和生物体两大层面上, 详细介绍了太赫兹辐射对不同细胞的生物效应和一些相关分子通路改变, 以及太赫兹辐射在不同生物体上的作用效果, 为太赫兹生物相关研究人员提供参考.

关键词 太赫兹波, 辐射, 生物效应

中图分类号 O441.4, Q64

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0438

1 太赫兹波概述

1.1 太赫兹波简介

太赫兹波又被称为T射线(T-ray), 频率范围为0.1~10太赫兹(Tera Hertz, THz) (1 THz= 10^{12} Hz), 相应的波长在3 mm~30 μ m范围内, 光子能量为 $(0.662\ 4\sim 66.24)\times 10^{-22}$ J. 从频谱上看, 太赫兹波段处于毫米波与红外光之间相当宽范围的电磁辐射区域, 有时也被称为亚毫米波段^[1]. 从能量上看, 它介于光子和电子之间. 太赫兹波处于电子学和光学的交叉领域, 既不完全适合光学理论来研究, 也不完全适合微波理论来分析. 此外, 由于长期以来缺乏有效的太赫兹辐射产生和检测的方法, 人们对于该波段电磁辐射性质的了解非常有限, 因此该波段也被称为电磁波谱中的“太赫兹间隙”. 近些年来, 随着新技术、新材料的快速发展和应用, 尤其是超快激光技术, 太赫兹辐射的产生机制、检测方法以及应用技术研究有了长足的进展^[2-3]. 目前, 太赫兹技术已应用于医疗、军事、安全等领域, 特别在生物医学领域, 太赫兹技术在光谱分析、医学成像以及无标记传感等方面有着广阔应用前景^[4-8]. 太赫兹技术在其应用过程中会直接或间接和生物体相接触, 但关于太赫兹辐射是否

会对生物系统造成影响目前尚无明确的定论. 本文分别从不同细胞类型和不同生物体入手, 对现有太赫兹辐射的生物学效应和其作用机制相关研究报道进行了详尽归纳总结, 以期对太赫兹技术的深入应用具有一定的参考意义和价值.

1.2 太赫兹波特点

与其他波段电磁波相比, 太赫兹波具有下述特点:

a. 太赫兹波的典型脉冲宽度为亚皮秒量级, 可以进行亚皮秒、飞秒时间分辨的瞬态光谱研究. 此外, 通过采样测量技术, 能够显著抑制背景噪声的干扰, 目前对太赫兹辐射强度测量的信噪比可达到 10^0 , 并且具有良好的稳定性^[9].

b. 太赫兹脉冲源一般只产生几个周期的电磁振荡, 并且单个脉冲的频带可以跨越几吉赫兹(GHz)至几十太赫兹的范围^[10]. 许多极性分子和生物大分子的振动和转动能级间距位于这一频段范围内. 这些有机分子在太赫兹波段具有很强的吸收和散射特性, 从而呈现出不同的光谱特征^[11].

* 国家自然科学基金(52077166, 51677147)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 029-83395376, E-mail: dehuixu@mail.xjtu.edu.cn

收稿日期: 2021-03-15, 接受日期: 2021-05-18

c. 太赫兹波具有很低的光子能量, 频率为 1 THz 的电磁波光子能量只有大约 6.24×10^{-22} J, 约为 X 射线光子能量的 $1/10^6$, 低于很多化学键的键能^[12], 不会对生物组织造成有害电离, 适合对生物组织进行活体检查.

d. 太赫兹波的时间和空间相干性源于其自身产生机制. 太赫兹波由相干电流驱动的偶极子振荡或相干的激光脉冲通过非线性光学差频效应产生^[13]. 目前太赫兹相干测量技术能够直接测量振荡电磁场的振幅和相位, 精确地提取样品折射率和吸收系数, 远远超过了传统的光学方法.

1.3 太赫兹辐射源

1.3.1 基于激光器光学方法的太赫兹源

气体太赫兹激光器由可调谐的 CO_2 激光器和带有真空包络容器的谐振腔组成, 优点是输出频率可调谐, 平均输出功率高, 可产生高质量、相干、单色、连续波和窄线宽的太赫兹辐射^[14]. 自由电子激光器是传统的太赫兹辐射源, 以自由电子作为激光介质. 其频率范围可以覆盖从远红外到 X 射线波段. 这种太赫兹辐射源具有频谱范围广、输出频率连续可调、平均输出功率高和相干性好的优点. 但上述太赫兹源系统通常体积庞大、造价昂贵、操作较为困难, 不适用于一般研究^[15].

1.3.2 基于电子学方法的太赫兹源

随着太赫兹科学技术的发展, 基于电子学方法来产生太赫兹的研究工作也取得了很大的进展, 其中包括返波振荡器 (BWO)、耿氏二极管、雪崩渡越时间二极管和隧穿渡越时间二极管等. 这一类太赫兹源通常体积较小、重量较轻, 可在室温下工作, 易于集成^[16], 在较低太赫兹频率下有着高平均输出功率. 在非侵入性医疗诊断、高分辨成像、材料无损检测等领域有着广泛的应用前景.

1.3.3 基于超快激光技术的太赫兹源

超快激光技术极大地推动了基于飞秒激光脉冲和非线性光学晶体的太赫兹激光源的发展, 如光电导、光整流、非线性差频等. 光电导产生的太赫兹辐射强度与外加电场强度以及激光脉冲强度相关^[17], 具有频带范围宽、平均功率高的特点. 光整流则是一种非线性效应, 其中太赫兹辐射的强度取决于激光脉冲的强度以及非线性介质的特性^[18]. 这种太赫兹源具有超带宽、相干性好的特点, 但由于其转换效率较低, 得到的太赫兹波平均功率较低. 基于超快激光技术的太赫兹源常用于太赫兹时域光谱系统中, 在研究生物分子的结构特性和动力

学, 以及医学研究中对生物组织的成像方面有重要的应用价值^[19].

2 太赫兹辐射生物效应

2.1 热效应

水是生物机体的重要组成部分, 参与众多的生命活动进程. 水具有许多独特的性质, 水分子可以与相邻水分子形成氢键, 构成动态氢键网络. 该网络的分子间拉伸振动模式和弯曲振动模式都在太赫兹频域范围内, 当水分子网络结构的动态平衡被打破后, 其重新建立平衡过程的时间在皮秒或亚皮秒量级^[20]. 因此, 水分子对太赫兹十分敏感, 宏观表现为有很强的吸收作用. 水也被认为是太赫兹频段下的主要发色团. 由于生物机体的水分含量较高, 其对太赫兹也具有很强烈的吸收作用. 当生物组织受到太赫兹辐射时, 会将辐射能转化为热能, 并在此过程中产生显著的热瞬变. 在没有光化学过程和相变的情况下, 暴露在太赫兹辐射下的生物组织会吸收能量导致温度升高^[21].

太赫兹辐射的热效应一方面与生物组织的组成和性质有关, 一方面也与太赫兹的辐射参数相关. 高功率的太赫兹辐射更可能引起生物组织的热效应, 包括改变细胞形态、引起细胞应激反应、诱导细胞凋亡、引起组织凝固等. 不同生物组织对太赫兹的热敏感程度也存在差异, 太赫兹辐射对生物组织的热效应存在剂量依赖性^[22]. 因此确定生物组织对不同频率太赫兹的热响应阈值, 对制定太赫兹辐射的安全性标准以及推动太赫兹的生物学应用具有重要意义.

2.2 非热效应

除了热效应以外, 一些研究也表明太赫兹辐射会对生物系统产生非热效应. THz-BRIDGE (太赫兹辐射在生物学研究、诊断学研究和潜在遗传毒性研究中的应用) 的一些研究项目报道, 脂质体和细胞膜透性会在太赫兹波的影响下发生变化, 但这些效应背后的机制尚不清楚^[23]. 由于太赫兹波的频率与生物分子的构象振荡相匹配, 太赫兹辐射可能通过生物分子内部或分子间的相互作用影响许多生理过程^[24]. 在过去的几年中, 人们就太赫兹辐射对不同生物体的非热效应以及对生物分子间相互作用的影响进行了大量的研究. 结果表明, 太赫兹辐射可能干扰蛋白质与蛋白质的相互作用、细胞成分的稳态和基因表达的稳定性^[25]. Alexandrov 等^[26]报道, 特定的太赫兹波辐射暴露可能会引起 DNA

双链的动态分离, 并在双链中产生气泡. 他们认为太赫兹辐射可能通过共振作用影响双链 DNA 系统的动态稳定性, 从而影响基因表达和 DNA 复制的复杂分子过程.

3 太赫兹辐射对细胞的影响

目前已有大量实验研究报道了太赫兹辐射对于人和动物离体细胞的生物效应. 但是不同的辐射方式、辐射参数和评估方法所得到的结果不尽相同. 以下根据细胞种类进行分类, 归纳了太赫兹辐射对于细胞结构功能、遗传毒性以及基因表达的影响.

3.1 血细胞

到目前为止, 已有大量研究工作评估了太赫兹辐射对人血细胞的影响, 尤其是对血细胞遗传毒性的影响. 淋巴细胞在机体免疫应答过程中起着至关重要的作用, 并且它们易于从外周血液中获得, 因此常被用来研究太赫兹辐射可能引起的生物效应^[27].

Scarfi 等^[28]采用自由电子激光器作为辐射源, 将来自健康受试者的外周淋巴细胞用频率分别为 0.12 和 0.13 THz, 功率密度分别为 0.05 和 0.03 mW/cm² 的太赫兹波照射 20 min, 随后采用胞质分裂阻滞技术研究微核率和细胞增殖情况. 结果表明, 在上述实验条件下, 没有发现任何可能的遗传毒性作用. Zeni 等^[29]进一步将人类全血样本暴露在频率为 0.12 和 0.13 THz、比吸收率 (SAR) 水平不同的太赫兹波下辐射 20 min. 胞质分裂阻滞技术和碱性彗星试验的结果表明, 该条件下的太赫兹辐射不能诱发健康人血细胞的遗传毒性或细胞周期动力学改变. 在另一项研究中^[30], 采用了三种不同的辐射源, 频率范围为 0.1~6.5 THz, 平均辐射强度为 8~200 μ W/cm², 人外周全血白细胞暴露在上述条件太赫兹波下辐射 20 min, 均未发现直接的 DNA 损伤. 值得注意的是, 这些实验中的太赫兹辐射具有低功率的特点, 更高强度的辐射可能会导致完全不同的结果.

与上述结果不同, Korenstein-Ilan 等^[31]采用频率为 0.1 THz、功率密度为 0.031 mW/cm² 的连续太赫兹波对人外周血分离淋巴细胞辐射 1、2、24 h, 利用荧光原位杂交技术检查了 1、10、11 和 17 号染色体的染色体数变化以及复制时间的变化. 随着照射时间的增加, 可以观察到非整倍性水平 (染色体组的变化) 的增加和染色体着丝粒的异步复制模式的变化. 这些结果表明, 低功率辐射会引起人淋巴

细胞染色体组的不稳定, 并且不稳定性随辐射时间很长而增加.

同时, 也有一些文献描述了太赫兹辐射对红细胞的影响. Khamoyan 等^[32]采用气体激光器作为辐射源, 波长为 81.5 μ m, 平均辐射功率为 20 mW, 照射红细胞悬液 30 min. 结果表明, 太赫兹波对红细胞自发性溶血无影响, 但降低了细胞膜对低渗应激的稳定性, 促进了红细胞血红蛋白的释放.

多数研究结果都表明, 低频低功率的条件下, 短时间太赫兹辐射不会引起血细胞的显著变化. 但在毫瓦量级或数小时以上的太赫兹辐射下, 血细胞的膜功能、遗传物质的稳定性会受到一定影响. 血细胞受太赫兹辐射的影响存在剂量依赖性, 其具体作用机制还有待深入研究.

3.2 上皮细胞

欧盟新兴和新发现健康风险科学委员会 (SCENIHR) 在暴露于电磁场 (EMF) 对健康的潜在影响的报告中指出, 21 世纪太赫兹技术的使用频率预计会增加, 而人类皮肤是太赫兹辐射的直接作用目标, 因此太赫兹技术对皮肤的影响尤为值得关注^[33].

Yaekashiva 等^[34]使用在 70~300 GHz 频率范围内可调的连续波源研究了太赫兹辐射对正常人皮肤成纤维细胞 (NB1RBG) 的影响. 其中照射在专用恒温培养箱 (37°C $\pm$ 0.2°C) 中进行, 辐射功率密度在 0.1 THz 时为 1.27 μ W/cm², 0.3 THz 时为 0.38 μ W/cm², 照射时间为 3、70 和 94 h. 随后采用交流阻抗法进行细胞增殖测量, 采用 MTS 比色法进行细胞活性和毒性测定. 实验结果表明, 暴露于低功率太赫兹辐射下的细胞和对照组之间没有显著的细胞增殖和活性变化, 也没有发现任何细胞毒性迹象. Cherkasova 等^[35]利用基于 IMPATT 二极管的固态辐射源, 研究了频率为 0.14 THz 的相干单色太赫兹波对人真皮成纤维细胞的影响. 实验采用不同功率 (10、30、50、70、100 mW) 的波束照射成纤维细胞 20 min, 随后对细胞增殖活性、创面闭合率、一氧化氮生成水平等参数进行检测. 实验结果表明, 这些参数和未进行辐射的细胞相比没有明显的变化, 表明低频太赫兹辐射不会影响人真皮成纤维细胞的功能活性.

而在另外一项研究中, Franchini 等^[36]采用紧凑型自由电子激光 (FEL) 作为辐射源, 评估了太赫兹辐射对人成纤维细胞的影响. 实验使用的辐射频率为 0.1~0.15 THz, 平均功率密度为 0.4 mW/cm²,

照射时间为 20 min. 随后评估了太赫兹辐射对成纤维细胞基因组完整性、细胞周期、细胞学超微结构以及蛋白质表达水平的影响. DNA 彗星实验、组蛋白 H2AX 磷酸化和端粒长度调节的结果表明, 该条件下太赫兹辐射没有诱导 DNA 损伤, 也没有检测到凋亡或 DNA 损伤相关蛋白表达的变化. 但细胞受辐射后检测到着丝粒微核频率和染色体不分离现象的增加, 同时超微结构分析发现肌动蛋白聚合增强. 这表明太赫兹辐射可能是通过诱导非整倍体效应而不是 DNA 断裂来影响基因组的完整性.

上皮细胞对太赫兹辐射的耐受程度相对较高, 研究表明长时间的低频太赫兹辐射也未对上皮细胞产生显著影响. 而在一些采用高功率太赫兹波对人上皮细胞进行辐射的实验中, 可以观察到热休克蛋白的表达水平上调, 但细胞活力未显著改变, 也未观察到明显的遗传毒性^[37], 表明高功率太赫兹辐射对细胞的生物效应可能是光热作用引起, 而非光化学作用.

3.3 神经细胞

Olshevskaya 等^[38]最早使用自由电子激光器作为太赫兹源, 研究了其对神经细胞的生物学效应. 实验采用的波长范围为 70~418 μm , 平均辐射功率密度为 0.3~30 mW/cm^2 , 对离体培养的静水椎实螺神经元进行 60 s 的辐射. 结果表明, 高功率辐射下会导致细胞膜电位下降, 同时伴随着细胞膜和胞内结构的形态学损伤, 而在低功率辐射下则无明显变化. 之后的研究表明, 130 μm 的太赫兹辐射会非特异地改变神经元细胞膜通透性, 使其可以被台盼蓝染色, 但辐射后细胞膜电位和功能未受到影响, 他们认为可能是太赫兹辐射诱导了细胞膜表面亲水性通道的形成^[39].

Zapara 等^[40]进一步使用波长为 130 μm , 平均功率密度为 0.5~20 mW/cm^2 的太赫兹波对离体神经元进行辐射, 辐射时间为 30 s. 实验采用 BCECF-AM 染料来评估细胞膜受损的修复情况. 结果表明, 太赫兹辐射会改变细胞膜通透性, 使其被不能穿透完整细胞膜的染料染色, 而酚类抗氧化剂会显著降低染料向细胞内的渗透. 这表明太赫兹辐射能可逆地破坏神经元细胞膜的屏障作用, 抗氧化剂可以调节这一过程, 细胞膜表面亲水性孔的形成与活性氧代谢物有关.

在另外一项工作中, Borovkova 等^[41]采用返波振荡器 (BWO) 作为太赫兹源, 研究了太赫兹辐射对大鼠神经胶质细胞系的影响, 其中频率范围

为 0.12~0.18 THz, 平均功率密度为 3.2 mW/cm^2 . 实验结果表明, 太赫兹波照射 1 min 后, 早期凋亡细胞的相对数量增加 1.5 倍, 而辐射 5 min 后, 早期凋亡细胞数量增加 2.4 倍. 在辐射过程中未观察到明显温度变化, 说明细胞凋亡不是热效应引起的, 作者推测可能与膜电位和膜蛋白构象的改变有关.

Tan 等^[42]研究了太赫兹波对大鼠不同脑区的原代培养神经元 (海马、大脑皮层、小脑和脑干) 和 3 种神经元样细胞 (MN9D、PC12 和 HT22) 的潜在影响. 实验采用返波振荡器作为太赫兹源, 输出功率 (频率) 分别为 50 mW (0.16 THz) 和 10 mW (0.17 THz), 暴露时间分别为 6 和 60 min. 结果表明, 太赫兹波在原代海马、小脑和脑干神经元以及 MN9D 和 PC12 细胞中诱导明显的神经递质含量的变化. 此外, 太赫兹波还下调了原代海马神经元中的突触核蛋白 (SYN) 表达, 并下调了原代皮层神经元中的 PSD95 (突触后致密蛋白 95) 表达. 不同神经元对太赫兹波的敏感程度不同, 并且太赫兹可能对神经元的正常功能具有抑制作用.

现有研究表明, 神经细胞是太赫兹辐射的易敏感细胞, 数十秒的太赫兹辐射即可对其产生明显的生物学影响. 太赫兹辐射会引起神经细胞通透性以及神经递质含量的改变, 甚至会诱导神经细胞凋亡. 在今后研究中应深入探究其生物效应的具体作用机理, 明确其辐射安全阈值范围. 特别在太赫兹脑组织成像及检测相关领域, 应着重注意太赫兹辐射的安全剂量范围, 避免其对神经系统功能的潜在影响.

3.4 干细胞

干细胞是一类具有多向分化潜能的原始未特化的细胞. 和其他细胞相比, 干细胞更容易受到各种物理和化学刺激的影响.

Bock 等^[43]采用超宽带脉冲太赫兹波对小鼠骨髓间充质干细胞进行辐射, 中心频率为 10 THz, 平均功率密度为 1 mW/cm^2 , 辐射时长 2~9 h. 基因芯片分析和 RT-PCR 实验结果显示, 太赫兹辐射 9 h 后, 小鼠干细胞中 89% 的蛋白质编码基因表达水平未发生变化, 而另外一些基因的表达则受到激活或抑制. 实验过程中未出现明显的温度变化, 说明太赫兹辐射对小鼠干细胞基因表达的影响是非热效应引起的. 辐射 6 h 后, 细胞质中可以观察到脂质滴状包裹体, 而短时间辐射则未观察到该现象. 这一研究表明, 长时间太赫兹辐射可以激活转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR γ), 加速细

胞向脂肪表型的分化。

Alexandrov 等^[44]进一步研究了太赫兹辐射对小鼠间充质干细胞的影响。采用中心频率 10 THz 的宽带脉冲太赫兹波和 2.52 THz 的连续太赫兹波对小鼠干细胞辐射 2 h 和 9 h, 均未观察到显著的温度变化。此外, 干细胞受到辐射后热休克蛋白的表达水平也未出现明显变化, 而另外一些基因的表达则有上调或下调, 证明了太赫兹波对小鼠干细胞的非热效应。后续实验进一步表明, 太赫兹波对基因表达水平的影响与辐射时间、太赫兹波类型, 以及辐射前干细胞分化的阶段密切相关^[45]。

Williams 等^[46]使用最高频率 0.5 THz 宽带低功率太赫兹波对人胚胎干细胞 (hES07) 进行了辐射。细胞形态学观察以及 Nanog 和 Oct4 染色分析显示, 胚胎干细胞受到辐射后与对照组细胞相比均未发生显著变化。用溴脱氧尿嘧啶核苷 (BrdU) 染色评估细胞增殖情况, 受辐射组与对照组也没有不同之处。结果表明, 该条件下的太赫兹辐射不会对入胚胎干细胞的形态、附着、增殖和分化产生影响。

Bogomazova 等^[47]研究了窄带太赫兹波对人胚胎干细胞的生物效应。实验采用的频率为 2.3 THz, 辐射时间为 1 h, 平均辐射功率密度为 0.14 W/cm²。干细胞受到辐射后, 细胞学形态和有丝分裂指数没有显著变化, 同时未观察到 γ H2AX 灶点的形成以及结构性染色体的畸变, 说明太赫兹辐射不会引起胚胎干细胞的 DNA 损伤。转录组分析结果显示, 仅有不到 1% 的基因表达水平略微上调, 可以忽略太赫兹辐射对基因表达水平的影响。

现有研究表明, 低频低功率的太赫兹辐射不会对干细胞产生影响。但长时间的高频太赫兹辐射会影响干细胞的基因表达水平, 进而影响其细胞分化。因此, 在太赫兹的应用中, 应考虑孕妇及儿童的安全防护, 避免时间积累效应带来的潜在威胁。

3.5 癌细胞

Duka 等^[48]使用低功率宽带脉冲太赫兹波, 研究了太赫兹辐射对人肺癌细胞、乳腺癌细胞、人早幼粒急性白血病细胞等多种癌细胞的生物效应。实验中使用的频率范围为 0.05~1.2 THz, 平均功率密度为 10 μ W/cm², 辐射时间为 1 min, 并用流式细胞术进行细胞周期和凋亡检测。结果显示, 和对照组相比, 受辐射组活细胞和早期凋亡细胞之比以及细胞周期各个阶段细胞数量均无统计学上的差异。

与低功率太赫兹波不同, 高功率的太赫兹辐射会引起癌细胞的显著变化。Wilkinson 等^[49]使用基于

气体激光器的高功率太赫兹波对 Jurkat 细胞进行辐射, 频率为 2.52 THz, 平均功率密度为 227 mW/cm²。通过 MTT 法对细胞活力进行测定, 太赫兹辐射 30 min 后 Jurkat 细胞存活率为 60%, 而辐射 40 min 后仅有 20% Jurkat 细胞存活。流式细胞术和初步基因芯片分析结果表明, 太赫兹诱导的细胞死亡是通过坏死过程和凋亡过程介导的, 并且和炎症细胞因子相关。通过进一步的微阵列基因芯片分析, Wilkinson 等^[50]报道称, 暴露于太赫兹辐射的 Jurkat 细胞会优先激活质膜基因和细胞内信号转导通路, 而热匹配的整体加热细胞组则没有这一现象, 说明太赫兹辐射对细胞基因表达的影响不完全归因于热效应。Grundt 等^[51]研究表明, 频率为 2.52 THz 的太赫兹辐射会显著上调 Jurkat 细胞中编码细胞应激反应和炎症反应相关蛋白质基因的表达水平。

为了进一步阐明太赫兹辐射引起的 Jurkat 细胞基因表达水平和信号传导通路变化, Echchgadda 等^[52]使用 2.52 THz, 平均功率密度为 636 mW/cm² 的高功率太赫兹波对 Jurkat 细胞进行辐射, 并进行全基因组转录水平分析。实验结果显示, 该条件下的太赫兹辐射会引起 Jurkat 细胞的温度升高。但和热匹配的整体加热组 (BH) 相比, 两组细胞差异表达的 mRNA 和 miRNA 水平有着显著的不同。其中, 太赫兹辐射不会改变热休克蛋白和蛋白质水解相关蛋白的表达, 而会上调免疫应答基因以及涉及细胞形状、黏附和细胞骨架组织的基因的表达水平。该研究表明高功率太赫兹波会特异性触发 Jurkat 细胞内代谢和信号传导通路, 因此太赫兹辐射可能成为一种选择性控制特定基因和细胞过程的非接触性工具。

最近的一些研究结果表明, 血液癌细胞的全基因组甲基化 DNA 的特征频率位于太赫兹波段, 具有足够能量的高功率太赫兹辐射可通过共振激发破坏甲基-DNA 键并降低甲基化程度。Cheon 等^[53]使用 1.7 THz 的高功率太赫兹波对多种血液癌细胞进行 30 min 的辐射, 在共振作用下实现了 DNA 去甲基化, 去甲基化程度为 10%~70%。在随后的研究中, Cheon 等^[54]使用 1.7 THz 的高功率太赫兹波对黑色素瘤细胞进行去甲基化。结果表明, 太赫兹辐射能使黑色素瘤细胞沉淀中的甲基化程度降低了约 10%~15%, 每 10⁵ bp 产生约 5~8 个无碱基位点, 远小于用于产生太赫兹脉冲的高功率红外激光束照射所引发的 DNA 损伤。该结果表明, 太赫兹辐射可能作为表观遗传抑制剂在癌症治疗中具有潜在的

应用.

3.6 小结

目前大部分关于太赫兹辐射生物学效应的研究工作是基于细胞层面的. 实验中采用的频率范围覆盖了0.1~10 THz, 但多数集中在低频太赫兹波段, 功率范围覆盖了微瓦量级到上百毫瓦, 辐射时间跨度从十秒到数十小时. 其中, 实验采用的辐射源中以基于光学方法的太赫兹源为主, 气体激光器和自由电子激光器占了很大比例.

大多数实验表明, 低频率低功率的太赫兹辐射

不会对细胞造成显著影响 (表1), 但不同细胞对于太赫兹辐射的敏感程度存在差异, 神经细胞相对更易受到太赫兹辐射的影响, 因此在未来的太赫兹应用中要注意防范神经系统可能受到的潜在威胁. 目前还需要更多的实验数据来确定太赫兹辐射的安全性阈值. 针对不同太赫兹应用场景, 太赫兹的最大辐射剂量标准也应进行相应调整. 同时, 也要考虑到太赫兹辐射的时间累积效应, 加强对孕妇以及儿童的安全保护措施.

Table 1 Biological effects of terahertz radiation on cells (no effect and thermal effect)

表1 太赫兹辐射对细胞的生物效应 (无效应和热效应)

实验对象	太赫兹源	太赫兹辐照参数	生物效应	可能机制	参考文献
外周淋巴细胞	自由电子激光器	0.12、0.13 THz, 0.05、0.03 mW/cm ² , 20 min	未发现遗传毒性	/	[28]
人类全血样本	自由电子激光器	0.12、0.13 THz, 0.4、0.24、1.4和 2 mW/g, 20 min	未发现遗传毒性	/	[29]
人外周全血白细胞	飞秒激光诱导空气等离子体, 飞秒光纤激光器泵浦光导天线, 飞秒钛蓝宝石激光器泵浦光导天线	0.1~6.5 THz, 8~200 μW/cm ² , 20 min	未发现DNA损伤	/	[30]
人皮肤成纤维细胞	半导体激光器双波长输出光混频	0.1~0.3 THz, 1.27~0.38 μW/cm ² , 3、70、94 h	无显著的细胞增殖和活性的变化, 也没有发现任何细胞毒性迹象	/	[34]
人真皮成纤维细胞	IMPATT二极管	0.14 THz, 10、30、50、70、100 mW, 20 min	无明显变化	/	[35]
人胚胎干细胞	同步加速器	0.5 THz, 0.12 mW/cm ² , 2~4 h	未发生显著变化	/	[46]
人胚胎干细胞	自由电子激光器	2.3 THz, 0.14 W/cm ² , 1 h	不到1%的基因表达水平略微上调	/	[47]
人肺癌细胞、乳腺癌细胞、人早幼粒急性白血病细胞等	光电导	0.05~1.2 THz, 10 μW/cm ² , 1 min	无明显变化	/	[48]
人上皮细胞	光泵气体太赫兹激光器	2.52 THz, 84.8 mW / cm ² , 5~80 min	热休克蛋白的表达水平上调	热效应	[37]
Jurkat细胞	光泵浦分子气体太赫兹源	2.52 THz, 636 mW/cm ² , 30~50 min	编码细胞应激反应和炎症反应相关蛋白的基因的表达水平上调	热效应	[51]

在一些研究中, 高功率的太赫兹辐射会引起细胞温度升高, 同时可以观察到热休克蛋白、炎症反应相关蛋白的表达水平上调. 这表明高功率太赫兹辐射可能会通过水的吸收作用对细胞产生热效应, 进一步引起细胞的热损伤. 但更多的一些研究结果表明, 太赫兹辐射通过非热效应对细胞的形态结

构、功能活性和遗传水平造成影响 (表2). 在这些实验中并未观察到明显的温度变化, 辐射也未改变热休克蛋白和蛋白质水解相关蛋白的表达, 而会上调免疫应答基因以及涉及细胞形状、黏附和细胞骨架组织的基因的表达水平. 太赫兹辐射会通过共振激发作用产生去甲基化, 并使微核率、染色体不

稳定性增加. 同时, 高功率太赫兹辐射会使细胞膜 或分化.
电位下降, 改变其通透性, 进一步诱导细胞的凋亡

Table 2 Nonthermal effects of terahertz radiation on cells
表2 太赫兹辐射对细胞的非热效应

实验对象	太赫兹源	太赫兹辐照参数	生物效应	可能机制	参考文献
人外周血分离淋巴细胞	微波倍频	0.1 THz, 0.031 mW/cm ² , 1、2、24 h	非整倍性水平(染色体组的变化)的增加和染色体着丝粒的异步复制模式的变化	/	[31]
红细胞	气体激光器	3.68 THz, 20 mW, 30 min	降低了细胞膜对低渗应激的稳定性	/	[32]
成人成纤维细胞	紧凑型自由电子激光	0.1~0.15 THz, 0.4 mW/cm ² , 20 min	着丝粒微核频率和染色体不分离现象的增加, 肌动蛋白聚合增强	诱导非整倍体效应而不是DNA断裂来影响基因组的完整性	[36]
静水椎实螺神经元细胞	自由电子激光器	70~418 μm, 0.3~30 mW/cm ² , 60 s	高功率下膜电位下降、细胞膜和胞内结构出现形态学损伤, 低功率下无明显变化	/	[38]
静水椎实螺神经元细胞	自由电子激光器	130 μm, 20 mW/cm ² , 10 s	神经元细胞膜通透性改变, 但细胞膜电位和功能未受到影响	诱导了细胞膜表面亲水性通道的形成	[39]
静水椎实螺神经元细胞	自由电子激光器	130 μm, 0.5~20 mW/cm ² , 30 s	细胞膜通透性改变, 神经元细胞膜的屏障作用被可逆地破坏	与活性氧代谢物有关	[40]
大鼠神经胶质细胞系	返波振荡器	0.12~0.18 THz, 3.2 mW/cm ² , 1~5 min	早期凋亡细胞数量增加, 未有明显温度变化	与膜电位和膜蛋白构象的改变有关	[41]
大鼠脑区原代神经元, 大鼠神经元样细胞	返波振荡器	0.16THz, 50 mW; 0.17THz, 10 mW, 6、60 min	神经递质含量减少, 蛋白质表达水平变化	/	[42]
小鼠骨髓间充质干细胞	激光脉冲诱导空气等离子体	10 THz, 1 mW/cm ² , 2~9 h	一些基因的表达受到激活或抑制, 细胞质中出现脂质滴状包裹体	激活转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARγ), 加速细胞向脂肪表型的分化	[43]
小鼠间充质干细胞	激光脉冲诱导空气等离子体, 光泵气体太赫兹激光器	10 THz, 1 mW/cm ² ; 2.52 THz, 3 mW/cm ² , 2、9 h	一些基因的表达上调或下调, 未有明显温度变化	/	[44]
小鼠间充质干细胞	激光脉冲诱导空气等离子体, 光泵气体太赫兹激光器	10 THz, 2.52 THz, 2、 12 h	长时间辐射会导致mMSC趋向分化, 短时间辐射会影响基因转录活性	基因表达水平可能与DNA呼吸作用相关	[45]
Jurkat细胞	光泵浦分子气体太赫兹源	2.52 THz, 227 mW/cm ² , 30~40 min	诱导细胞死亡	通过坏死过程和凋亡过程介导, 与炎症因子相关	[49]
Jurkat细胞	光泵浦分子气体太赫兹源	2.52 THz, 636 mW/cm ² , 30~50 min	优先激活质膜基因和细胞内信号转导通路	/	[50]
Jurkat细胞	光泵浦分子气体太赫兹源	2.52 THz, 636 mW/cm ² , 40 min	温度升高, 热休克蛋白和蛋白水解相关蛋白的表达未发生变化, 部分基因的表达水平上调	特异性触发细胞内代谢和信号传导通路	[52]

续表2

实验对象	太赫兹源	太赫兹辐照参数	生物效应	可能机制	参考文献
血液癌细胞	非线性差频机制	1.7 THz, 2.4 mW/cm ² , 30 min	DNA 甲基化程度降低	共振作用	[53]
血液癌细胞	非线性差频机制	1.7 THz, 2.4 mW / cm ² , 30 min	DNA 甲基化程度降低, DNA损伤程度低	共振作用	[54]

太赫兹辐射的热效应和非热效应都可能引起细胞基因表达水平的改变,甚至诱导细胞死亡.但两者对细胞影响的具体途径不尽相同,热效应更多是温度升高引起的细胞热损伤,非热效应则不会引起明显的宏观温度变化,而是通过其他途径造成细胞分子水平和形态功能上的改变.目前还需要进一步的研究从分子层面探究太赫兹辐射具体影响的信号传导通路,从而明确不同辐射条件下太赫兹辐射细胞生物效应的具体机制.

4 太赫兹辐射对生物体的影响

由于太赫兹波对生物机体穿透能力有限,相较于离体细胞,关于太赫兹的在体生物效应研究相对较少.

4.1 太赫兹辐射对小鼠的影响

Hwang等^[55]使用基于自由电子激光器的脉冲太赫兹波,对麻醉小鼠的耳部皮肤进行照射.辐射频率为2.7 THz,平均功率密度为260 mW/cm²,辐射时长30 min.红外成像仪未检测到小鼠耳部皮肤的温度变化.但通过定制的活体激光扫描共聚焦显微镜系统,可以观察到照射6 h后该区域新浸润的嗜中性白细胞大量聚集.通过HE染色分析还证实,受辐照区域皮肤的真皮中积累了炎症细胞,但皮肤结构没有明显变化.这些结果表明,脉冲太赫兹波可以通过非热效应在不破坏皮肤结构的情况下引发急性炎症反应.

在最近的研究中,陈纯海等^[56]采用泵浦激光太赫兹源,研究了太赫兹辐射对小鼠皮肤的损伤效应.实验采用的辐射频率为0.22 THz,平均功率密度为25和50 mW/cm²,辐照时间为5 min.结果表明,50 mW/cm²辐照能够导致小鼠皮肤平均温度迅速升高超过2°C,同时会导致辐射部位皮肤出现病理损伤.转录组测序结果表明,太赫兹辐射会改变调控机体组织免疫及炎症反应相关基因的表达水平.ELISA检测结果显示,受到太赫兹辐射皮肤炎症因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 表达水平会明显升高.

进一步的研究表明,辐射频率为0.22 THz、功率密度为160 mW/cm²的太赫兹辐照10 min可导致小鼠皮肤氧化应激反应,并引起皮肤组织内IL-1 β 、IL-6和PGE2含量升高^[57].80 mW/cm²和160 mW/cm²暴露10 min均可导致皮肤组织NLRP3炎症小体激活.研究表明,太赫兹辐射会激活皮肤组织的炎症小体NLRP3,从而引起小鼠皮肤氧化应激反应和无菌性炎症.关于太赫兹辐射对皮肤组织的损伤还需更全面深入的研究.

4.2 太赫兹辐射对大鼠的影响

一氧化氮是细胞内和细胞间相互作用的主要天然调节因子,其发射和吸收频谱主要集中在太赫兹范围的低频部分.Kirichuk等^[58]的一系列工作详细报道了这一频率范围(150.176~150.664 GHz)的太赫兹波对大鼠的生物效应.研究表明,太赫兹波可以影响动物的中枢神经系统和高级神经活动,并且太赫兹辐射的影响和频率相关.Kirichuk等^[59]研究了这一频段太赫兹波对低动力应激诱导的雄性白化大鼠行为反应变化的影响,结果表明将应激刺激后的大鼠置于太赫兹中连续照射30 min,可以有效使应激期间的雄性大鼠行为的改变恢复正常.

此外,研究还表明该频率下的太赫兹波对大鼠血小板的功能活动、血液的脂质过氧化和抗氧化特性、主要代谢参数、血液皮质酮浓度、血管内皮细胞状态和微循环都有积极效应.

4.3 太赫兹辐射对人体的影响

出于安全性和其他因素的考虑,关于太赫兹波对于人体进行直接辐射的研究鲜有报道.Titova等^[60]使用人工3D人体皮肤组织作为模型,其由正常的人源性表皮角质形成细胞和真皮成纤维细胞组成,用来模拟皮秒脉冲宽带太赫兹波对人体皮肤的生物学效应.实验中所用的太赫兹频率范围为0.1~2 THz,峰值频率为0.5 THz,脉冲能量分别为0.1和1 μ J,辐射持续时间为10 min,其中最高脉冲能量下的平均功率密度为57 mW/cm².免疫印迹和免疫组织化学分析结果显示,在两种脉冲能量条件下,都观察到了磷酸化组蛋白H2AX(γ H2AX)

表达水平上升. 这表明脉冲太赫兹波可能会诱导DNA双键断裂引起裸露皮肤组织的DNA损伤. 同时, 太赫兹辐射会引起人工皮肤组织中肿瘤抑制蛋白和损伤修复蛋白(p53、p21、p16、p27和KU70)的表达水平上调, 说明太赫兹辐射在诱导皮肤组织损伤的同时可能会激活损伤修复机制, 其造成的损害是可逆的.

在随后的研究中, Titova等^[61]观察到脉冲太赫兹波会导致人工皮肤组织中一些癌症相关基因的差异表达, 表明太赫兹辐射可能同时存在抑癌和促癌作用. 进一步的全基因组分析结果表明, 强脉冲太赫兹辐射会引起人工皮肤组织中与非黑色素瘤皮肤癌、牛皮癣和特应性皮炎相关的众多基因表达水平下调, 这对于太赫兹辐射可能作为一种新型治疗方法具有积极意义^[62].

5 总结与展望

随着太赫兹发射和探测技术的不断进步, 太赫兹技术迅速发展, 并已应用于军事、安全、医疗等诸多领域. 太赫兹技术发展的同时, 也引发了人们关于太赫兹辐射是否对生物系统安全构成潜在危害的担忧. 太赫兹辐射不会对生物系统造成影响大多是建立在低功率或者短时间辐射基础上. 目前关于太赫兹辐射是否会对生物系统造成影响尚无定论, 同时现有理论也无法完全阐明太赫兹辐射和生物系统的相互作用机制. 在一些采用高功率辐射的研究中观察到了明显的热效应, 但更多的实验表明, 太赫兹辐射似乎是通过非热效应从分子层面对生物系统的基因表达进行调控. 太赫兹辐射可以特异性进行基因调控具有积极意义, 这使其作为一种新型非接触式治疗手段成为可能.

不同的实验研究中采用的太赫兹源不尽相同, 其具体工作原理也相差较大, 对生物系统的影响也存在差异. 因此未来需要深入推进研究合作, 构建标准化数据库, 提高实验结果的可重复性和可比性. 此外, 考虑到太赫兹波具体应用场景、辐射部位以及辐射时间上的差异, 对于太赫兹辐射的安全性问题需要制定一套可以量化的安全性标准, 来适用于不同的辐射条件以及辐射场景.

目前大多数关于太赫兹辐射生物效应的研究还停留在细胞层面, 未来需进一步展开太赫兹波对于生物组织、动物的生物效应研究, 对辐射剂量进行安全性评估, 并充分考虑其长期累积效应. 同时, 在分子层面, 需进一步探究太赫兹波与生物大分子

的相互作用机制, 明确太赫兹辐射生物效应的具体信号传导通路以及基因调控途径, 从而区分不同辐射条件下太赫兹对生物机体作用机制的异同, 这对于相关实验设计以及应用都具有重要的参考意义.

未来还需要深入系统地研究太赫兹辐射对于生物系统的生物效应, 阐明其具体的作用机制, 这对于规范太赫兹辐射的安全性标准以及推进太赫兹波在生物医学领域的应用具有重要理论价值和实际意义.

参 考 文 献

- [1] Ghann W, Uddin J. Terahertz (THz) Spectroscopy: A Cutting-Edge Technology. Croatia: InTech, 2017:2-5
- [2] Siegel P H. Terahertz technology. IEEE Transactions on Microwave Theory & Techniques, 2002, **50**(3):910-928
- [3] 曹俊诚. 太赫兹辐射源与探测器研究进展. 功能材料与器件学报, 2003, **9**(2):111-117
- [4] Cao J C. Journal of Functional Materials and Devices, 2003, **9**(2): 111-117
- [5] Orlando A R, Gallerano G P. Terahertz radiation effects and biological applications. Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, 2009, **30**(12):1308-1318
- [6] Fan S, He Y, Ung B S, *et al.* The growth of biomedical terahertz research. Journal of Physics D: Applied Physics, 2014, **47**(37): 374009
- [7] 张栋文, 袁建民. 太赫兹技术概述. 国防科技, 2015, **36**(2):12-16
- [8] Zhang D W, Yuan J M. National Defense Science & Technology, 2015, **36**(2):12-16
- [9] Son J H, Oh S J, Cheon H. Potential clinical applications of terahertz radiation. Journal of Applied Physics, 2019, **125**(19): 190901
- [10] Gong A, Qiu Y, Chen X, *et al.* Biomedical applications of terahertz technology. Applied Spectroscopy Reviews, 2020, **55**(5):418-438
- [11] Nagel M, Bolivar H, Brucherseifer M, *et al.* Integrated THz technology for label-free genetic diagnostics. Applied Physics Letters, 2002, **80**(1):154-156
- [12] 王少宏, 许景周, 汪力, 等. THz技术的应用及展望. 物理, 2001, **30**(10):612-615
- [13] Wang S H, Xu J Z, Wang L, *et al.* Physics, 2001, **30**(10):612-615
- [14] 李宛露. THz波辐射生物组织效应的研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2013
- [15] Li W L. Research on biological effects of terahertz radiation[D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2013
- [16] 伊如汉, 彭瑞云, 王波, 等. 太赫兹波辐射生物效应研究现状与展望. 中华放射医学与防护杂志, 2018, **38**(3):230-235
- [17] Yi R H, Peng R Y, Wang B, *et al.* Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2018, **38**(3):230-235
- [18] 李晓文. 太赫兹源及太赫兹波导的理论和实验研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2012
- [19] Li X W. Experiments and theoretical study on terahertz source and

- terahertz waveguide[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2012
- [14] Wilmink G J, Grundt J E. Invited review article: current state of research on biological effects of terahertz radiation. *Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*, 2011, **32**(10): 1074-1122
- [15] 谷智, 陈沅, 李焕勇, 等. 太赫兹辐射源的研究进展. *红外技术*, 2011, **33**(5):252-256
Gu Z, Chen Y, Li H Y, *et al.* *Infrared Technology*, 2011, **33**(5): 252-256
- [16] 胡林林, 蔡金赤, 陈洪斌. 太赫兹返波振荡器的应用及研究进展. *电子学报*, 2016, **44**(4):974-982
Hu L L, Cai J C, Chen H B. *Acta Electronica Sinica*, 2016, **44**(4): 974-982
- [17] 程伟, 王迎新, 赵自然. 光电导太赫兹源新进展. *激光与红外*, 2011, **41**(6):597-604
Cheng W, Wang Y X, Zhao Z R. *Laser & Infrared*, 2011, **41**(6): 597-604
- [18] 马成举, 陈延伟, 向军, 等. 太赫兹辐射产生技术进展. *激光与光电子学进展*, 2007(4):56-61
Ma C J, Chen Y W, Xiang J, *et al.* *Laser & Optoelectronics Progress*, 2007(4):56-61
- [19] 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
He M X, Chen T. *Journal of Electronic Measurement and Instrument*, 2012, **26**(6):471-483
- [20] 范姝婷, 马莹玉, 舒国响, 等. 太赫兹与水的相互作用: 机理、应用和新趋势. *深圳大学学报(理工版)*, 2019, **36**(2):200-206
Fan S T, Ma Y Y, Shu G X, *et al.* *Journal of Shenzhen University (Science & Engineering)*, 2019, **36**(2):200-206
- [21] 谢鹏飞, 刘旭东, 孙怡雯. 太赫兹辐照细胞生物学效应研究进展. *中国激光*, 2019, **46**(6):169-179
Xie P F, Liu X D, Sun Y W. *Chinese Journal of Lasers*, 2019, **46**(6): 169-179
- [22] 余争平, 张蕾. 太赫兹辐射生物效应研究进展与展望. *第三军医大学学报*, 2020, **42**(23):2259-2266
Yu Z P, Zhang L. *Journal of Third Military Medical University*, 2020, **42**(23):2259-2266
- [23] 冯华, 李飞, 陈图南. 太赫兹波生物医学研究的现状与未来. *太赫兹科学与电子信息学报*, 2013, **11**(6):827-835
Feng H, Li F, Chen T N. *Journal of Terahertz Science and Electronic Information Technology*, 2013, **11**(6):827-835
- [24] Zhao J, Hu E, Shang S, *et al.* Study of the effects of 3.1 THz radiation on the expression of recombinant red fluorescent protein (RFP) in *E. coli*. *Biomed Opt Express*, 2020, **11**(7):3890-3899
- [25] Romanenko S, Begley R, Harvey A R, *et al.* The interaction between electromagnetic fields at megahertz, gigahertz and terahertz frequencies with cells, tissues and organisms: risks and potential. *JR Soc Interface*, 2017, **14**(137):20170585
- [26] Alexandrov B S, Gelev V, Bishop A R, *et al.* DNA breathing dynamics in the presence of a terahertz field. *Phys Lett A*, 2009, **374**(10):1214-1217
- [27] Il'ina I V, Sitnikov D S, Agranat M B. State-of-the-art of studies of the effect of terahertz radiation on living biological systems. *High Temperature*, 2018, **56**(5):789-810
- [28] Scarfì M R, Romanò M, Di Pietro R, *et al.* THz exposure of whole blood for the study of biological effects on human lymphocytes. *J Biol Phys*, 2003, **29**(2):171-176
- [29] Zeni O, Gallerano G P, Perrotta A, *et al.* Cytogenetic observations in human peripheral blood leukocytes following *in vitro* exposure to THz radiation: a pilot study. *Health Phys*, 2007, **92**(4):349-357
- [30] Angeluts A A, Gapeyev A B, Esaulkov M N, *et al.* Study of terahertz-radiation-induced DNA damage in human blood leukocytes. *Quantum Electronics*, 2014, **44**(3):247-251
- [31] Korenstein-Ilan A, Barbul A, Hasin P, *et al.* Terahertz radiation increases genomic instability in human lymphocytes. *Radiat Res*, 2008, **170**(2):224-234
- [32] Khamoyan A G, Shevela E Y, Chernykh E R. Investigation of possibility of submillimeter laser using as instrument for diagnostics in medicine// Panchenko, Vladislav Y. *International Conference on Lasers, Applications, and Technologies 2007: Laser-assisted Micro- and Nanotechnologies*. Bellingham: International Society for Optics and Photonics, 2007:673404
- [33] Samaras T, Leitgeb N, Auvinen A, *et al.* SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF), 27 January, 2015. Luxembourg: European Commission DG SANTE, **2015**:12-17
- [34] Yaekashiwa N, Otsuki S, Hayashi S, *et al.* Investigation of the non-thermal effects of exposing cells to 70-300 GHz irradiation using a widely tunable source. *J Radiat Res*, 2018, **59**(2):116-121
- [35] Cherkasova O, Surovtseva M, Lykov A, *et al.* Studying the effect of 0.14 THz radiation on human dermal fibroblasts. *AIP Conference Proceedings*, 2019, **2098**(1):20004
- [36] Franchini V, De Sanctis S, Marinaccio J, *et al.* Study of the effects of 0.15 terahertz radiation on genome integrity of adult fibroblasts. *Environ Mol Mutagen*, 2018, **59**(6):476-487
- [37] Wilimink G J, Rivest B D, Ibey B L, *et al.* Quantitative investigation of the bioeffects associated with terahertz radiation// Jansen E D. *Optical Interactions with Tissues and Cells XXI*. Bellingham: International Society for Optics and Photonics, 2010, **7562**: 75620L
- [38] Olshevskaya J S, Ratushnyak A S, Petrov A K, *et al.* Effect of terahertz electromagnetic waves on neurons systems// IEEE. 2008 IEEE Region 8 International Conference on Computational Technologies in Electrical and Electronics Engineering. New York: Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2008: 210-211
- [39] Ol'shevskaya Y S, Kozlov A, Petrov A K, *et al.* Cell membrane permeability under the influence of terahertz (submillimeter) laser radiation. *Vestnik Novosibirsk State University. Series: Physics*, 2010, **5**:177-181
- [40] Zapara T A, Treskova S P, Ratushniak A S. Effect of antioxidants on the interaction of terahertz (submillimeter) laser radiation and neuronal membrane. *Journal of Surface Investigation. X-ray*,

- Synchrotron and Neutron Techniques, 2015, **9**(5):869-871
- [41] Borovkova M, Serebriakova M, Fedorov V, *et al.* Investigation of terahertz radiation influence on rat glial cells. *Biomed Opt Express*, 2017, **8**(1):273-280
- [42] Zhi T S, Cheng T P, Qing L L, *et al.* Exposure effects of terahertz waves on primary neurons and neuron-like cells under nonthermal conditions. *Biomed Environ Sci*, 2019, **32**(10):739-754
- [43] Bock J, Fukuyo Y, Kang S, *et al.* Mammalian stem cells reprogramming in response to terahertz radiation. *PLoS One*, 2010, **5**(12):e15806
- [44] Alexandrov B S, Rasmussen K Ø, Bishop A R, *et al.* Non-thermal effects of terahertz radiation on gene expression in mouse stem cells. *Biomed Opt Express*, 2011, **2**(9):2679-2689
- [45] Alexandrov B S, Phipps M L, Alexandrov L B, *et al.* Specificity and heterogeneity of terahertz radiation effect on gene expression in mouse mesenchymal stem cells. *Sci Rep*, 2013, **3**(1):1184
- [46] Williams R, Schofield A, Holder G, *et al.* The influence of high intensity terahertz radiation on mammalian cell adhesion, proliferation and differentiation. *Phys Med Biol*, 2013, **58**(2):373-391
- [47] Bogomazova A N, Vassina E M, Goryachkovskaya T N, *et al.* No DNA damage response and negligible genome-wide transcriptional changes in human embryonic stem cells exposed to terahertz radiation. *Sci Rep*, 2015, **5**(1):7749
- [48] Duka M, Nesgovorova Y S, Smolyanskaya O, *et al.* Study of the action of broad-band terahertz radiation on the functional activity of cells. *J Opt Technol*, 2013, **80**(11):655-660
- [49] Wilmink G J, Ibey B L, Roth C L, *et al.* Determination of death thresholds and identification of terahertz (THz) -specific gene expression signatures// Jansen E D. *Optical Interactions With Tissues and Cells XXI*. Bellingham: International Society for Optics and Photonics, 2010, **7562**: 75620K
- [50] Wilmink G J, Grundt J E, Cerna C, *et al.* Terahertz radiation preferentially activates the expression of genes responsible for the regulation of plasma membrane properties// IEEE. 2011 International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves. New York: Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2011:6104966
- [51] Grundt J E, Cerna C, Roth C C, *et al.* Terahertz radiation triggers a signature gene expression profile in human cells// IEEE. 2011 International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves. New York: Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2011:6104967
- [52] 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. *IEEE Transactions on Terahertz Science & Technology*, 2016, **6**(1):54-68
- [53] Cheon H, Paik J H, Choi M, *et al.* Detection and manipulation of methylation in blood cancer DNA using terahertz radiation. *Sci Rep*, 2019, **9**(1):6413
- [54] Cheon H, Yang H, Choi M, *et al.* Effective demethylation of melanoma cells using terahertz radiation. *Biomed Opt Express*, 2019, **10**(10):4931-4941
- [55] Hwang Y, Ahn J, Mun J, *et al.* *In vivo* analysis of THz wave irradiation induced acute inflammatory response in skin by laser-scanning confocal microscopy. *Opt Express*, 2014, **22**(10):11465-11475
- [56] 陈纯海, 马秦龙, 陶嘉雯, 等. 太赫兹辐射暴露致小鼠皮肤损伤效应研究. *第三军医大学学报*, 2020, **42**(23):2282-2289
- Chen C H, Ma Q L, Tao J W, *et al.* *Journal of Third Military Medical University*, 2020, **42**(23):2282-2289
- [57] 高鹏, 卢永辉, 马秦龙, 等. NLRP3 炎症小体激活在太赫兹暴露所致小鼠皮肤炎症中的作用. *第三军医大学学报*, 2020, **42**(23):2290-2295
- Gao P, Lu Y H, Ma Q L, *et al.* *Journal of Third Military Medical University*, 2020, **42**(23):2290-2295
- [58] Kirichuk V F, Ivanov A N. Regulatory effects of terahertz waves. *Russian Open Medical Journal*, 2013, **2**(4):402
- [59] Kirichuk V, Antipova O, Krylova Y A. Effect of continuous irradiation with terahertz electromagnetic waves of the NO frequency range on behavioral reactions of male albino rats under stress conditions. *Bull Exp Biol Med*, 2014, **157**(2):184-189
- [60] Titova L V, Ayesheshim A K, Golubov A, *et al.* Intense THz pulses cause H2AX phosphorylation and activate DNA damage response in human skin tissue. *Biomed Opt Express*, 2013, **4**(4):559-568
- [61] Titova L V, Ayesheshim A K, Golubov A, *et al.* Intense picosecond THz pulses alter gene expression in human skin tissue *in vivo*// Wilmink, Gerald J. *Terahertz and Ultrashort Electromagnetic Pulses for Biomedical Applications*. Bellingham: International Society for Optics and Photonics, 2013, **8585**: 85850Q
- [62] Titova L V, Ayesheshim A K, Golubov A, *et al.* Intense THz pulses down-regulate genes associated with skin cancer and psoriasis: a new therapeutic avenue?. *Sci Rep*, 2013, **3**(1):2363

Progress of Terahertz Radiation and Its Biological Effects^{*}

ZHANG Huai-Yan¹⁾, LIU Rong¹⁾, LI Bing¹⁾, LIU Ding-Xin²⁾, XU De-Hui^{1,2)**}

¹⁾*School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;*

²⁾*Centre for Plasma Biomedicine, State Key Laboratory of Electrical Insulation and Power Equipment, School of Electrical Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)*

Abstract With the rapid progress of terahertz generation and detection technology, the application of terahertz technology has developed quickly and extended to broad fields. Especially in biomedicine, terahertz technology shows its potential in biological intervention and disease treatment. In this paper, firstly, we gave a brief introduction about terahertz radiation, its characteristics and the classifications of its generation. Terahertz radiation has the potential to non-destructively modulate the functions of living organisms because of its low energy and non-ionizing radiation characteristics, which do not cause damage to organisms. Then, we illustrated two common biological effects induced by terahertz radiation: thermal effects and non-thermal effects. Thermal effects are more likely to cause thermal damage to cells through increased temperature, whereas non-thermal effects do not cause obvious macroscopic temperature changes, but causes changes in genetic level and cellular morphological functions through other ways. Finally, on both cellular and organismic levels, we gave a detailed review of the biological effects induced by terahertz radiation on different cell types and its alteration in cell signaling. Different kinds of cells and organisms have diverse sensitivity to terahertz radiation, and the differences between the various radiation scenarios should be taken into full consideration when constructing the safety criteria. Meanwhile, the interaction mechanisms between terahertz waves and biological macromolecules need to be further investigated, and the specific signaling pathways and gene regulation of the biological effects of terahertz radiation need to be clarified. Thus, the similarities and differences in the mechanisms of terahertz action on biological organisms under different radiation conditions can be distinguished. We believe that this review will be beneficial to researchers engaged in the field of terahertz technology and biological applications.

Key words terahertz wave, radiation, biological effects

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0438

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (52077166, 51677147).

** Corresponding author.

Tel: 86-29-83395376, E-mail: dehuixu@mail.xjtu.edu.cn

Received: March 15, 2021 Accepted: May 18, 2021