

论著·临床研究

# 太赫兹时域光谱检测不同病理类型脑肿瘤的相关研究\*

汤超<sup>1,2,3,4</sup>, 汪攀<sup>4</sup>, 刘杰<sup>4</sup>, 郭缘森<sup>2</sup>, 王俊伟<sup>4</sup>, 吴南<sup>1,2,3,4△</sup>

(1. 重庆医科大学, 重庆 400016; 2. 中国科学院重庆绿色智能技术研究院, 重庆 400714;  
3. 中国科学院大学重庆学院, 重庆 400714; 4. 重庆市人民医院神经外科, 重庆 401147)

**[摘要]** **目的** 应用透射式太赫兹时域光谱系统建立不同病理类型脑肿瘤的快速诊断模型。**方法** 收集 2020—2022 年重庆市人民医院神经外科垂体腺瘤、胶质瘤、脑膜瘤、听神经瘤组织标本各 4 份, 应用太赫兹时域光谱系统对离体条件的脑肿瘤进行太赫兹光谱检测。获取脑肿瘤组织的太赫兹时域脉冲信号, 应用主成分分析(PCA)和二次判别分析(QDA)对光谱数据进行分析并构建定性判别模型。**结果** 不同脑肿瘤组织吸收系数和折射率在 0.5~1.5 THz 范围内存在差异, 对太赫兹光谱数据分析后构建 PCA-QDA 定性判别模型, 测试集数据可获得 100% 的分类准确率。**结论** 不同类型脑肿瘤组织太赫兹光谱存在差异, 太赫兹时域光谱结合 PCA-QDA 定性判别模型可有效区分不同类型脑肿瘤, 为脑肿瘤的快速诊断提供了新思路。

**[关键词]** 脑肿瘤; 太赫兹时域光谱; 病理学; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.08.011

中图法分类号:R739.41

文章编号:1009-5519(2023)08-1317-06

文献标识码:A

## Detection of different pathological types of brain tumors by terahertz time domain spectroscopy\*

TANG Chao<sup>1,2,3,4</sup>, WANG Pan<sup>4</sup>, LIU Jie<sup>4</sup>, GUO Yuanshen<sup>2</sup>, WANG Junwei<sup>4</sup>, WU Nan<sup>1,2,3,4△</sup>

(1. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Chongqing Institute of Green and Intelligent Technology, Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400714, China;  
3. Chongqing University, Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400714, China;  
4. Department of Neurosurgery, Chongqing General Hospital, Chongqing 401147, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish a rapid diagnosis model of different pathological types of brain tumors by transmission terahertz time domain spectroscopy system. **Methods** Each four specimens of pituitary adenoma, glioma, meningioma and acoustic neuroma were collected from the Department of Neurosurgery of Chongqing General Hospital from 2020 to 2022, and the brain tumors in vitro were detected by terahertz time domain spectroscopy system. The terahertz time domain pulse signal of brain tumors was obtained. Principal component analysis(PCA) and quadratic discriminant analysis(QDA) were used to analyze the spectral data and establish a qualitative discriminant model. **Results** The absorption coefficient and refractive index of different brain tumors tissues were different in the range of 0.5—1.5 THz. After analyzing the terahertz spectral data, the PCA-QDA qualitative discriminant model was established, and the classification accuracy of test set data could obtain 100%. **Conclusion** There are differences in terahertz spectra among different types of brain tumors. Terahertz time domain spectroscopy combined with PCA-QDA qualitative discriminant model can effectively distinguish different types of brain tumors and provide a new idea for rapid and unmarked diagnosis of brain tumors.

**[Key words]** Brain tumor; Terahertz time domain spectroscopy; Pathology; Diagnosis

脑肿瘤作为一种常见的颅脑疾病, 包括垂体腺瘤<sup>[1]</sup>、胶质瘤<sup>[2]</sup>、脑膜瘤<sup>[3]</sup>、听神经瘤<sup>[4]</sup>等。现阶段明确脑肿瘤类型的“金标准”为病理学检查, 但该检查费

时费力, 急需新的检测手段以缩短脑肿瘤术中的确诊时间。太赫兹光谱检测技术作为一种非侵入性物质的检测技术, 具有瞬态性、高穿透性、宽带性、相干性、

\* 基金项目: 重庆市科学技术局技术创新与应用发展专项项目(CSTC2021jscx-gksb-N0024)。

作者简介: 汤超(1996—), 硕士研究生在读, 住院医师, 主要从事神经外科工作。△ 通信作者, E-mail: wunan881@tmmu.edu.cn。

低能性等特性<sup>[5]</sup>,能提供组织内部结构和构象的特征光谱,已广泛用于临床疾病的诊断。主成分分析(PCA)<sup>[6]</sup>是一种数学算法,可保留数据集大部分变化的同时降低数据维度,可对样本进行绘图,从而可直观地评估样本之间的相似性和差异性,并确定样本是否可以分组。二次判别分析(QDA)<sup>[7]</sup>是判别分析方法之一,可拟合多元正态密度,协方差估计按组分层,可区分具有显著不同类别的特定协方差矩阵,并为每个类别形成单独的方差模型。本研究探索了以太赫兹时域光谱技术结合 PCA-QDA 定性判别模型实现对不同类型脑肿瘤的快速诊断,采用人离体脑肿瘤组织进行太赫兹波检测的方式,初步探索并验证了太赫兹波区分不同类型脑肿瘤的可行性和发展潜力,旨在为脑肿瘤的诊断提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源 收集 2020—2022 年重庆市人民医院神经外科垂体腺瘤、胶质瘤、脑膜瘤、听神经瘤组织标本各 4 份,在病理学上均得到证实,已获得患者本人的书面知情同意和重庆市人民医院伦理委员会审批(KY S2021-030-01)。

1.1.2 仪器与试剂 采用 Leica CM3050S 冰冻切片机,切片厚度为 0.5~300 μm。固定液采用 Biosharp 生产的 4%多聚甲醛 500 mL,采用 Sakura 生产的冰冻切片包埋剂 118 mL,每个标本使用固定液、包埋剂各 2 mL。采用太赫兹时域光谱成像检测系统(T-Ray5000,Advanced Photonix,Inc.,MI,USA)采集太赫兹扫描与数据,飞秒脉冲激光中心波长为 1 064 nm,有效频率带宽为 0.1~3.0 THz,频谱分辨率为 12.5 GHz,快速扫描范围为 80 ps,时间分辨率为 0.1 ps,信噪比大于 70 dB。

1.2 方法

1.2.1 实验样本制备与太赫兹波检测 按医学伦理学要求收集临床标本后分为 2 份,1 份送病理科完成病理检测,1 份放入液氮中。实验时取出液氮中的标本,并立即给予 4%多聚甲醛 2 mL 固定 24 h,然后使

用冰冻切片包埋剂 2 mL 包埋组织 10 min,使用冰冻切片机进行切片,厚度为 100 μm;接着将每片制备好的组织切片分别放入 2 块聚苯乙烯材料的衬底之间,并用双面胶将其密封,形成封闭的“三明治结构”,以有效防止组织中水分的蒸发,制样完成后尽快放置于太赫兹时域光谱系统样品台进行检测(双面胶和组织切片厚度均为 100 μm)。设定太赫兹测试模式为透射模式;将制备好的组织样品置于样品载物台上,根据太赫兹在样品处的信号强度初步估算出样品的中心位置,并扩大形成 1 cm×1 cm 矩形区域,使用 1 mm 的移动步长进行粗扫描;根据粗扫描得到的实时太赫兹光谱峰峰值重构图像找到样品的具体位置,再使用 0.25 mm 的移动步进进行精细扫描;使用 Labview 控制软件收集太赫兹时域电场信号,最后使用 MATLAB 进行光谱分析与成像。

1.2.2 成像和数据处理 太赫兹波聚焦在空间的一点,样品被放置在该点,并随着位移台进行二维扫描,因此,样品每个点的透射太赫兹光谱的时域波形被依次记录,通过分析所有的光谱信息,构造样品的太赫兹图像。太赫兹图像上的每个像素点包含的不仅是单一的光强信息,而且是整个太赫兹脉冲的时域波形,因此,一般需要将时域波形进行傅里叶变换得到该像素点在每个频点的吸收特性。根据公式计算出样品的吸收系数和折射率。

1.3 统计学处理 应用 Orgin2021 软件绘制平均光谱和标准误差。应用 Matlab R2021a 软件对光谱数据进行 PCA 和 QDA,构建 PCA-QDA 定性判别模型。

2 结 果

2.1 4 种脑肿瘤组织磁共振成像(MRI)与病理检查图像 术前头颅 MRI 图像虽可明确肿瘤位置、大小和形态,但无法做到精确诊断。现阶段明确脑肿瘤类型的“金标准”是病理学检查,但费时费力,且人工判读存在一定的误差。4 种脑肿瘤组织术前 MRI 检查图像见图 1。4 种脑肿瘤组织术后病理检查图像见图 2。

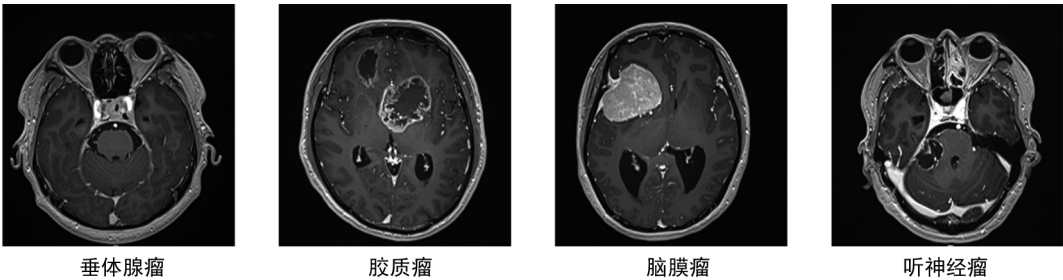


图 1 4 种脑肿瘤组织术前 MRI 检查图像

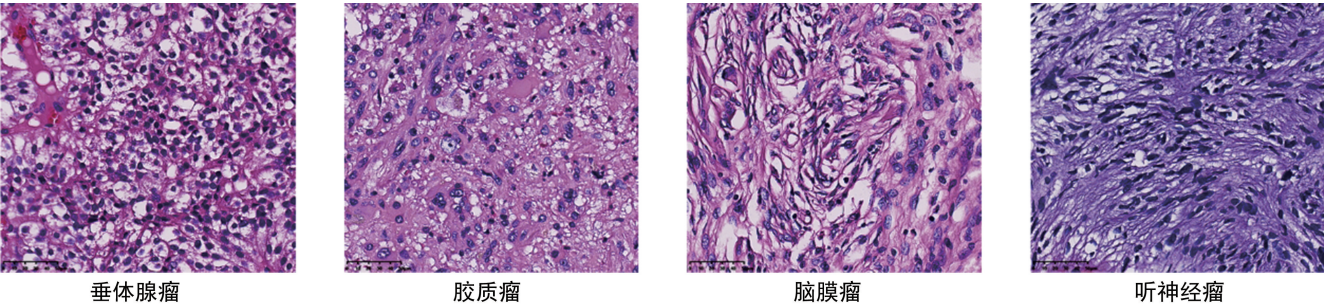
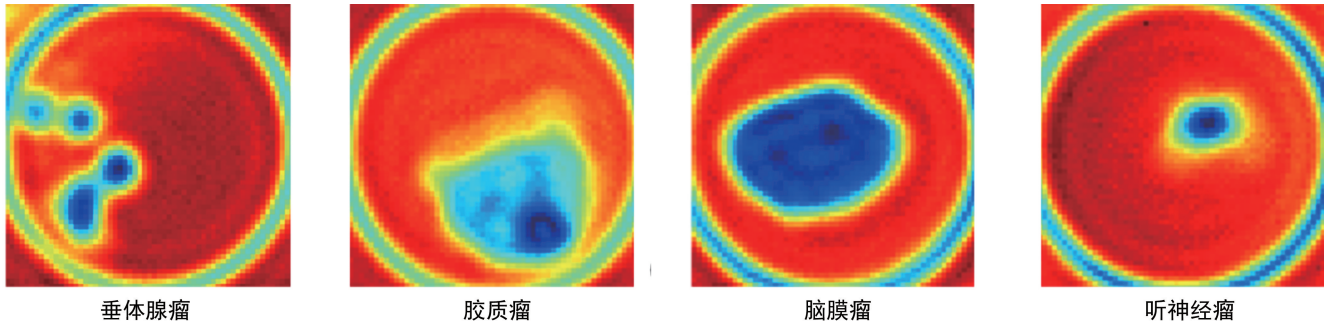


图 2 4 种脑肿瘤组织术后病理检查图像(苏木精-伊红染色,40×)

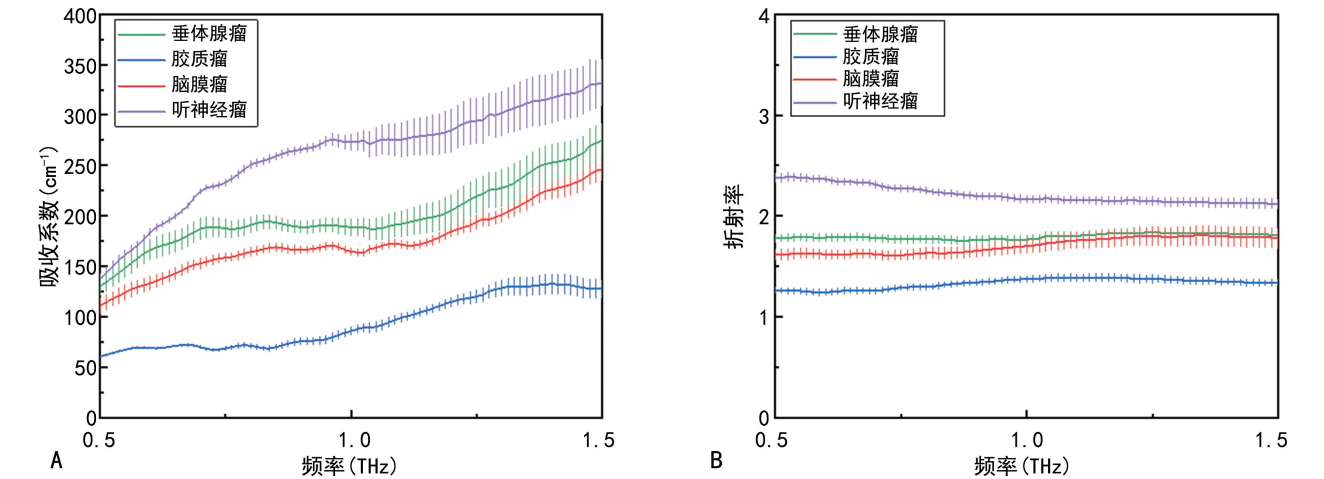
**2.2 4 种脑肿瘤组织太赫兹远场扫描成像、PCA、QDA 结果及 PCA-QDA 定性判别模型** 太赫兹远场扫描成像技术作为一种新型的快速检测方式可在数分钟之内得到太赫兹成像图,4 种脑肿瘤组织太赫兹成像图见图 3。4 种脑肿瘤组织折射率和吸收系数见图 4。为证明本研究的理论可行性,对 4 种脑肿瘤组织吸收系数数据进行 PCA,选取前 3 个主成分。见图 5。4 种脑肿瘤组织存在重叠现象,很难将 4 种脑肿瘤组织区分出来,对 4 种脑肿瘤组织光谱数据进行

QDA。根据前 3 个主成分的 3D 图像可见,胶质瘤、听神经瘤的光谱数据分布在不同的空间区域,垂体腺瘤和脑膜瘤存在部分重叠,间接证实了 4 种脑肿瘤组织平均太赫兹光谱图像的重叠性。利用 QDA 算法进行判别分析,选择训练集和测试集。3/4 的标本光谱数据作为训练集,1/4 的标本光谱数据作为测试集。基于 classify 函数的 DQA 算法,结合前 3 个主成分,测试集可获得 100% 的分类准确率。见图 6。



注:蓝色部分为肿瘤组织,红色部分为参考背景。

图 3 4 种脑肿瘤组织太赫兹光谱成像图



注:A.4 种脑肿瘤组织太赫兹光谱的吸收系数;B.4 种脑肿瘤组织太赫兹光谱的折射率;绿色代表垂体腺瘤,蓝色代表胶质瘤,红色代表脑膜瘤,紫色代表听神经瘤。在 0.5~1.5 THz 内,听神经瘤的吸收系数和折射率最高,胶质瘤的吸收系数和折射率最低,垂体腺瘤和脑膜瘤的吸收系数与折射率相近。

图 4 4 种脑肿瘤组织折射率和吸收系数



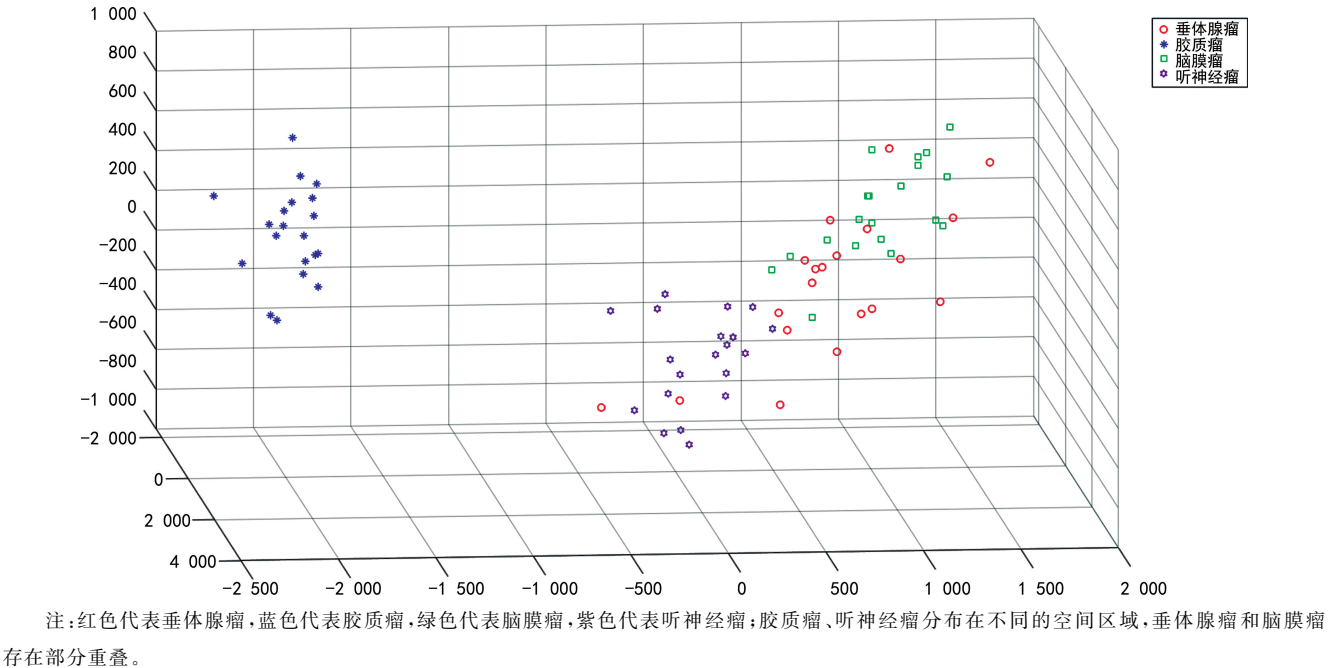


图 5 4 种脑肿瘤组织前 3 个主成分的 3D 图像

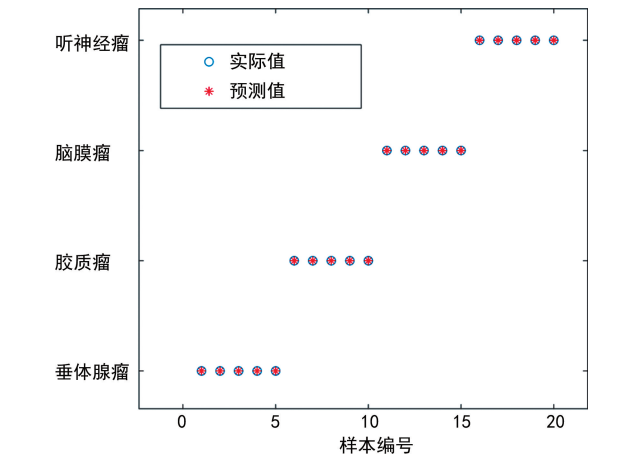


图 6 结合前 3 个主成分的不同类型脑肿瘤组织的 QDA 图像

3 讨 论

脑肿瘤是神经外科常见疾病,不同脑肿瘤有着不同的治疗方案和预后,现阶段明确脑肿瘤类型的“金标准”为病理学检查,术中确诊最快的技术为冰冻切片病理学诊断,但传统冰冻切片需数十分钟的检测,如能缩短术中诊断肿瘤的时间将会减少手术总体时间,降低患者并发症发生率。因此,急需一种新的检测手段以实现术中对颅内不同病理类型肿瘤的快速诊断。

太赫兹波是频率处于  $0.1 \times 10^{12} \sim 10.0 \times 10^{12}$  Hz 范围内的电磁波,其频率位于红外波和微波之间<sup>[8-11]</sup>。波长为  $3 \sim 30 \mu\text{m}$ ,光子能量为  $0.41 \sim 41.00 \text{ meV}$ ,与生物分子的整体骨架振动、转动,生物分子之间氢键

相互作用的能量相当,更能识别生物分子的微小变化,因此,也更容易区分不同类型的组织<sup>[12]</sup>。太赫兹辐射因其低光子能量而具有无创性和非电离特性,与 X 线等其他成像方式比较,生物组织损伤最小化。大多数生物分子的振动和转动在太赫兹范围内具有共振频率,可根据其特有的光谱指纹进行识别<sup>[13]</sup>。

太赫兹波的高水灵敏度可用于区分不同含水量的组织,如有些异常组织比周围正常组织含有或多或少的水分。组织的含水量对太赫兹波的强烈吸收是造成这种光谱差异的主要因素<sup>[14-15]</sup>。太赫兹远场扫描成像作为一种传统的太赫兹成像技术,可逐点扫描通过的样本,获取样本上每个点的光学参数,从而构建太赫兹图像。在一项原型研究中,太赫兹医学成像被用来研究表面组织或器官<sup>[16]</sup>。太赫兹远场扫描成像和波谱分析速度快,可在数分钟内完成离体组织的全面探查,相对于冰冻切片而言,可节省数十分钟的手术等待时间,此外,还可对手术情况进行实时反馈。太赫兹波对肿瘤的表征实际上是对其所含生物分子(主要是蛋白)集体振动、转动模式差异的检测,太赫兹波对肿瘤特征分子蛋白构象、蛋白与蛋白相互作用及突变等敏感,生物大分子的振动跃迁能级在太赫兹波段,其变化能被太赫兹灵敏地捕捉<sup>[12]</sup>。证明了利用太赫兹光谱诊断肿瘤的可行性。目前,太赫兹波谱和成像技术在乳腺癌<sup>[17-18]</sup>、肺癌<sup>[19]</sup>、黑色素瘤<sup>[20]</sup>、卵巢癌<sup>[21]</sup>、脑胶质瘤<sup>[22]</sup>中的应用前景已被证实。OH 等<sup>[23]</sup>对大鼠新鲜脑组织(正常脑组织及原位脑胶质瘤组织)进行了太赫兹成像,并与 MRI 观察结果进行了比较,结果显示,二者具有良好的对应关系,肿瘤区域

的太赫兹反射强度高于正常组织,表明正常脑组织和肿瘤组织之间存在折射率和吸收系数的差异。故推测肿瘤组织与肿瘤组织之间也会因为自身含水量、细胞密度、血氧含量不同而有着不同的太赫兹光谱。本研究以 4 种不同类型的脑肿瘤组织作为样本,探究了太赫兹时域光谱系统区分脑肿瘤的能力,利用太赫兹时域光谱的透射式模块,检测了 4 种不同类型脑肿瘤组织,结果显示,4 种脑肿瘤组织吸收系数在 0.5~1.5 THz,并无明显的吸收峰,且 4 种脑肿瘤组织平均吸收系数和平均折射率相差不大,反映出脑肿瘤组织在太赫兹光谱下差异性不大,可能因为不同脑肿瘤组织具有生物组织相似性,单用太赫兹远场扫描成像很难进行区分。

本研究为进一步区分 4 种不同类型的脑肿瘤,结合了前 3 个主成分的 PCA,结果显示,4 种脑肿瘤组织图像多数分布在不同区域,只有少部分存在重叠,很难将其精确区分。增加主成分的个数后依旧存在重叠。QDA 不存在 4 种脑肿瘤组织均具有协方差矩阵的假定。与线性判别分析相同,观察值将分类到平方距离最小的组。但平方距离不会简化成线性函数,因此称为 QDA。本研究通过太赫兹远场扫描成像得到的光谱数据很适用于 QDA,4 种脑肿瘤组织光谱数据通过 QDA 可得到 100% 分类准确率。

综上所述,太赫兹时域光谱系统能区分不同类型脑肿瘤,结合 PCA-QDA 定性判别模型可提高对脑肿瘤区分的准确率,通过技术上的改进,将有可能为术中脑肿瘤类型的早期诊断提供新的途径,从而成为术中冰冻切片诊断脑肿瘤类型的辅助验证手段,下一步将研究评估太赫兹技术结合深度学习在术中区分识别不同类型脑肿瘤的可行性。

## 参考文献

- [1] QIU P, BI J, LIU J, et al. Long non-coding RNA LINC01004 promotes malignant behaviors of pituitary adenoma via miR-323a-3p/136-5p/RCN2 axis[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 234: 153884.
- [2] XIAO K, PENG G. Long non-coding RNA FAM66C regulates glioma growth via the miRNA/LATS1 signaling pathway[J]. *Biol Chem*, 2022, 403(7): 679-689.
- [3] FODI C K, SCHITTENHELM J, HONEGGER J, et al. The current role of peptide receptor radionuclide therapy in meningiomas[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9): 2364.
- [4] RAJU B, JUMAH F, NAGARAJ A, et al. Surgical technique and nuances of resection of a trochlear schwannoma: Operative video [J]. *World Neurosurg*, 2022, 162: 73.
- [5] SUN L, ZHAO L, PENG R Y. Research progress in the effects of terahertz waves on biomacromolecules[J]. *Mil Med Res*, 2021, 8(1): 28.
- [6] TU S, WANG Z, ZHANG W, et al. A new technology for rapid determination of isomers of hydroxybenzoic acid by terahertz spectroscopy [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2022, 279: 121313.
- [7] SHIMURA K, MOHARA M, AIKO K, et al. Discrimination of pharmaceutical tablets based on the analysis of solid-state structures of ingredients using terahertz transmission spectroscopy with the injection-seeded parametric generation technique[J]. *ACS Omega*, 2021, 6(40): 26707-26714.
- [8] NIKITKINA A I, BIKMULINA P Y, GAFAROVA E R, et al. Terahertz radiation and the skin: A review[J]. *J Biomed Opt*, 2021, 26(4): 043005.
- [9] PATIL M R, GANORKAR S B, PATIL A S, et al. Terahertz spectroscopy: Encoding the discovery, instrumentation, and applications toward pharmaceutical prospectives[J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2022, 52(2): 343-355.
- [10] AMINI T, JAHANGIRI F, AMERI Z, et al. A review of feasible applications of THz waves in medical diagnostics and treatments[J]. *J Lasers Med Sci*, 2021, 12: e92.
- [11] YANG Z, FENG S, YAO W, et al. Synthesis of novel rambutan-like graphene@aluminum composite spheres and non-destructive terahertz characterization[J]. *RSC Adv*, 2019, 9(6): 3486-3492.
- [12] 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.
- [13] XIANG Z, TANG C, CHANG C, et al. A primary model of THz and far-infrared signal generation and conduction in neuron systems based on the hypothesis of the ordered phase of water molecules on the neuron surface I: Signal char-

acteristics[J]. Sci Bull (Beijing), 2020, 65 (4): 308-317.

[14] HE Y, UNG B S, PARROTT E P, et al. Freeze-thaw hysteresis effects in terahertz imaging of biomedical tissues [J]. Biomed Opt Express, 2016, 7(11): 4711-4717.

[15] TAYLOR Z D, GARRITANO J, SUNG S, et al. THz and mm-wave sensing of corneal tissue water content; In vivo sensing and imaging results[J]. IEEE Trans Terahertz Sci Technol, 2015, 5(2): 184-196.

[16] LEE K, JEOUNG K, KIM S H, et al. Measuring water contents in animal organ tissues using terahertz spectroscopic imaging [J]. Biomed Opt Express, 2018, 9(4): 1582-1589.

[17] CHAVEZ T, BOWMAN T, WU J, et al. Assessment of terahertz imaging for excised breast cancer tumors with image morphing[J]. J Infrared Millim Terahertz Waves, 2018, 39 (12): 1283-1302.

[18] BOWMAN T, VOHRA N, BAILEY K, et al. Terahertz tomographic imaging of freshly excised human breast tissues[J]. J Med Imaging (Bellingham), 2019, 6(2): 023501.

[19] BRUN M A, FORMANEK F, YASUDA A, et al. Terahertz imaging applied to cancer diagnosis [J]. Phys Med Biol, 2010, 55 (16): 4615-4623.

[20] VILAGOSH Z, LAJEVARDIPOUR A, WOOD A W. Computational phantom study of frozen melanoma imaging at 0.45 terahertz [J]. Bioelectromagnetics, 2019, 40(2): 118-127.

[21] GLOBUS T, MOSKALUK C, PRAMOONJANGO P, et al. Sub-terahertz vibrational spectroscopy of ovarian cancer and normal control tissue for molecular diagnostic technology [J]. Cancer Biomark, 2019, 24(4): 405-419.

[22] WU L, XU D, WANG Y, et al. Study of in vivo brain glioma in a mouse model using continuous-wave terahertz reflection imaging [J]. Biomed Opt Express, 2019, 10(8): 3953-3962.

[23] OH S J, KIM S H, JI Y B, et al. Study of freshly excised brain tissues using terahertz imaging [J]. Biomed Opt Express, 2014, 5 (8): 2837-2842.

(收稿日期: 2022-09-28 修回日期: 2023-01-21)

(上接第 1316 页)

Lancet Neurol, 2016, 15(11): 1138-1147.

[5] 李胜愉, 黄彩球, 韦生伟, 等. 阿替普酶溶栓桥接 Solitaire 支架治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察[J]. 中华保健医学志, 2021, 23(2): 128-131.

[6] 樊灿. 阿替普酶静脉溶栓桥接动脉机械取栓治疗急性脑梗死患者的效果[J]. 中国民康医学, 2022, 34(1): 37-39.

[7] 孔凡平, 单建芳, 冷迎春. 桥接治疗急性颅内大动脉闭塞性缺血性脑卒中的临床观察[J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(24): 62-65.

[8] 孟凯涛, 张建国, 刘崇, 等. Solitaire AB 支架机械取栓联合阿替普酶静脉溶栓对急性缺血性脑卒中患者的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(1): 131-135.

[9] 周志远, 赵瑞雅. Solitaire AB 支架机械介入取栓术联合溶栓治疗急性脑梗死的临床效果及预后研究[J]. 贵州医药, 2021, 45(2): 208-209.

[10] 武晓波. Solitaire AB 支架机械介入取栓术联合溶栓治疗急性脑梗死的临床效果[J]. 临床医学, 2021, 41(1): 64-65.

[11] 郎丰龙, 张强. rt-PA 溶栓联合机械支架介入取栓对急性缺血性脑卒中患者炎性细胞因子和近期预后的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18 (1): 104-107.

[12] SUZUKI K, MATSUMARU Y, TAKEUCHI M, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke; The SKIP randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 325(3): 244-253.

[13] LECOUFFE N E, KAPPELHOF M, TREURNIET K M, et al. A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke [J]. N Engl J Med, 2021, 385(20): 1833-1844.

(收稿日期: 2022-06-27 修回日期: 2022-12-28)