

太赫兹光谱和成像技术在口腔医学中应用的研究进展*

陈宸¹, 吴芳龙², 周红梅², 雷蕾³, 程立³, 胡涛^{1,3△}

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院 牙体牙髓病科(成都 610041); 2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院 口腔黏膜病科(成都 610041); 3. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院 口腔预防科(成都 610041)

【摘要】 太赫兹波是指0.1~10 THz范围内的电磁波,具有无损、无电离损伤、能识别分子特征指纹谱的优势,在生物学领域应用前景广阔。通过样本的太赫兹光谱信号和/或还原成像,太赫兹光谱可以识别和表征不同层次的生物结构如蛋白质等生物分子,并可延伸到细胞和组织。本文对太赫兹光谱和成像技术在口腔医学中应用的研究新进展做文献综述,从牙齿解剖结构、龋病进展程度以及口腔软组织三个方面介绍最新研究结果、优势与局限性等,并提出了今后可能的探索方向。

【关键词】 太赫兹光谱 口腔 牙齿 龋病 口腔癌

Research Progress in the Application of Terahertz Spectroscopy and Imaging Technology in Stomatology CHEN Chen¹, WU Fang-long², ZHOU Hong-mei², LEI Lei³, CHENG Li³, HU Tao^{1,3△}. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Dental and Endodontic Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Oral Medicine, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Preventive Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China
△ Corresponding author, E-mail: hutao@scu.edu.cn

【Abstract】 Terahertz waves, the electromagnetic waves in the range of 0.1 to 10 THz, has the advantages of being damage-free, causing no ionizing radiation injury, and being capable of recognizing the fingerprint spectrum of molecular characteristics, thus holding encouraging prospects for wide applications in the field of biomedicine. Terahertz spectrum can be used to identify and characterize biological structures of different levels, from biomolecules such as proteins to cells and tissues, through the spectral signals and/or restored images of the samples. Herein, we summarized the current stomatological application of and research progress in terahertz spectroscopy and imaging in dentistry, reported the latest research findings, strengths and limitations from three perspectives, tooth anatomical structure, the extent of caries progression, and oral soft tissue, and suggested possible directions for future exploration.

【Key words】 Terahertz spectroscopy Dentistry Teeth Dental caries Oral cancer

太赫兹波是指0.1~10 THz范围内的电磁波,其频率介于微波和红外区域之间。早在20世纪20年代,就有研究人员开始进行太赫兹研究。然而,由于太赫兹波的产生和探测技术与相对成熟的光学和微波技术不同,在1980年前其发展受到了极大的限制,被称为“太赫兹空隙”^[1]。此后,随着一系列新技术、新材料特别是超快激光技术的出现,推动了太赫兹技术的快速发展,并广泛应用于各个领域。太赫兹波具有非电离、非侵入性、高分辨率和能识别生物分子“指纹”特性等优点,因此在生物学领域拥有广阔的应用前景^[2-5]。

太赫兹波具有良好的安全性,其唯一被证实的对机

体有较明显影响的生物学效应是可能导致暴露组织的温度升高^[6]。温度模拟实验的研究结果显示,在最大频率10 THz的太赫兹波照射下,口腔黏膜表面下10 μm处的最大温升仅为2.62 °C^[6],提示太赫兹波在口腔黏膜的临床应用具有不灼烧组织的优势。此外,大多数低频生物分子运动,包括分子骨架的振动和旋转,都处于太赫兹波的频率范围内,因此根据不同的太赫兹指纹光谱可以有效地识别和表征各种生物分子^[7-8]。太赫兹光谱和成像技术对不同层次的生物结构,包括DNA/RNA、氨基酸/肽、蛋白质和碳水化合物等生物分子,以及细胞和组织等具有一定的识别和表征能力^[7]。鉴于太赫兹的独特优势,部分学者尝试将其用于口腔软硬组织的成像和医学诊断。本文系统介绍太赫兹光谱和成像技术在口腔医学中的研究现状及应用,并提出可能的研究新方向。

* 国家重点研发计划(No. 2020YFA0714000)和四川大学华西口腔医院交叉学科创新项目(No. RD-03-202103)资助

△ 通信作者, E-mail: hutao@scu.edu.cn

1 牙齿解剖结构的研究

目前临床上常用的X射线相关影像学检查具有电离辐射的危害^[9-10],限制了其在孕妇等特殊人群中的使用,也显然不利于大规模人群主动健康管理的应用。而太赫兹波的光子能量远低于可见光、紫外光,是X射线的数百万分之一,且低于绝大多数化学键的键能,不会对人体组织产生电离损伤^[11]。太赫兹脉冲成像系统(terahertz pulse imaging, TPI)可配合搭建透射和反射两种太赫兹成像光路:透射光路可用于表征基本的组织特性,用来确定牙釉质、牙本质和龋齿的折射率和吸收系数;反射模式可以有效地检测早期龋以及其他组织类型^[12]。太赫兹脉冲成像系统能提取出大量反映样本信息的数据,根据成像时提取数据类型的不同,可分为频域成像和时域成像模式。每个样本的采样点都对应一个皮秒时间的时域波形,经过傅里叶变换后便可得到该点的频域信息。频域成像通过选取频谱中某一特定频率所对应的振幅、相位、功率等物理量进行成像,重建出样品内部如密度、折射率等的分布,从而反映样品在不同频率下光学性质的差异。时域成像则是对样品频域信息中所有频率成分的综合反映,呈现出一个总体的效果。

利用太赫兹光谱对牙齿结构进行分辨成像主要有两大优势^[13-14]:一是通过改变太赫兹波的频率实现对图像分辨率的控制。研究证实,生物组织对太赫兹波的吸收随频率增加而显著增加,引起太赫兹波的衰减,而空间分辨率在一定范围内随太赫兹波的频率增加而提升,目前认为0.3~0.7 THz范围内牙体硬组织成像的空间分辨率最佳^[15]。二是通过对牙齿异常结构和相关太赫兹光谱特征之间的对应关系进行分类,可用于定位样本中的异常结构。研究发现,不同的牙体硬组织具有不同太赫兹物理特性,太赫兹技术可以区分牙釉质和牙本质以及鉴别龋损组织^[16]。即使是化学组成相差无几的原发性牙本质和继发性牙本质,两者的太赫兹透射光谱也存在差异,这可能与样品中的物理结构如牙本质小管的结构成熟度和形状规则程度有关^[17]。利用太赫兹脉冲辐射还可以识别釉牙本质界,准确地定量人切牙的牙釉质厚度,获取牙齿组织的三维信息^[13]。此外,有学者利用TPI系统透射光路对模拟不同血液流速的牙本质切片进行研究,发现太赫兹波长在0.85~1.38 μm 之间时,牙本质透光率和血液吸收相对于血液流速的对比度最佳,是太赫兹波测定牙髓血流量的最佳光谱范围^[18],提示太赫兹技术具有用于临床诊断牙髓血运状态和牙髓活力的前景。

2 龋病进展程度的研究

体内外龋病研究中已有多种检测方法来确定龋坏病损的矿物含量变化,但均存在局限性。其中,横断显微成像技术(transmission microradiography, TMR)是目前体外脱矿检测中的“金标准”^[19],然而该技术破坏样本完整性且存在抽样误差,无法进行纵向研究。显微硬度测试和定量光诱导荧光技术(quantitative light-induced fluorescence, QLF)无创但无法提供病变内部的矿物分层变化^[20-21]。而太赫兹光谱和成像技术的出现为龋病的无损、定量诊断提供了一个新思路。

利用TPI对约200 μm 厚的人牙釉质龋和矿化不全的牙齿切片进行检测,提取吸收和飞行时间数据进行成像,发现TPI不仅能检测出局限于外层釉质内的浅龋,还能区分龋齿组织与釉质其他病损,如矿化不全区域^[22]。与健康牙齿组织相比,龋齿或牙齿形态异常处的太赫兹透射信号显著增加^[23],吸收更大,反射的辐射强度更低,这可能与龋损区域的多孔结构积聚水分有关^[24]。使用TPI反射光路系统对龋齿切片样本成像,研究发现:利用TPI与传统的X射线片和锥形束计算机断层扫描(cone-beam computed tomography, CBCT)图像辅助诊断龋齿的表现具有可比性^[25]。太赫兹光谱成像甚至能够检测到高分辨率X射线图像难以发现的龋损^[14],具有较高的龋病影像学诊断价值。

牙釉质是低含水量的高矿化组织,而太赫兹对牙齿组织中矿物质含量敏感,这使得太赫兹脉冲成像用于牙齿脱矿诊断成为可能。研究发现,使用TPI与TMR检测酸化凝胶法形成的人工龋,两者得到的病损深度结果存在线性相关关系^[26]。值得注意的是,对Carbopol酸性溶液脱矿形成的样本,TPI与显微硬度以及TMR参数的结果均具有相关性,并且它还足够敏感,能够区分不同浓度含氟牙膏产生的再矿化水平,可用于监测脱矿和再矿化研究中矿物含量随时间的变化^[27]。由于病变的矿物分布和脱矿程度会对结果产生显著影响,今后的研究有必要验证TPI是否适用于所有脱矿类型的病变^[28]。

3 口腔软组织的研究

术前磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声检查和临床检查等可为肿瘤切除的手术范围提供依据。目前,对于口腔癌,手术扩大切除仍然是最主要的治疗方式,术中快速冰冻通常为肿瘤的性质和手术的边界提供重要参考,但在冷冻组织样本经最终病理检查确认之前,外科医生无法判定肿瘤边界是否安全。同

时,病理检查的切片是随机选择的,受限于组织标本的部位,难以代表整个切除区域^[29]。因此,临床上迫切需要能够在术中准确判断肿瘤边缘的方法。

目前,TPI因其对含水量的高度敏感而被应用于多种癌症的筛查^[7]。研究证实,癌症组织的含水量增加已在多种癌症类型中被观察到^[30-31],但也有部分癌组织如前列腺癌的含水量低于正常组织,反射的太赫兹信号就会很低^[32],因此太赫兹波用于肿瘤诊断具有器官或组织的特异性。研究发现,口腔鳞状细胞癌与健康组织的太赫兹信号存在明显的差异,但与其他肿瘤不同的是,尽管口腔鳞癌组织含水量较高,但其太赫兹反射信号的幅度比正常组织要低,计算出的折射率和吸收系数也较低^[33]。这可能因为除含水量会影响太赫兹反射信号外,还有角蛋白含量等其他影响因素^[33]。利用人口腔癌组织的太赫兹光学特性,有学者研制出一种无水生物组织模型以进行体外口腔癌模拟研究。其中,含21.9%石墨的模型可以在0.6~0.8 THz的有限频率范围内模拟健康口腔组织,含16.7%石墨的模型用来模拟口腔癌组织^[34]。

太赫兹波应用于癌症成像主要面临着水合组织的穿透深度有限、获取癌症的分子共振指纹的难度大,以及组织之间的图像对比度低等挑战^[35]。由于太赫兹波对水分子具有高敏感特性,新鲜组织中的水分子会导致太赫兹波的显著衰减^[2],并阻止其到达组织内部几百微米以下的癌症病灶。通过冷冻技术^[29,36]、太赫兹穿透增强剂(terahertz penetration-enhancing agent, THzPEAs)^[37]、石蜡包埋^[38-40]等方法,渗透深度可以得到明显增强。频率为0.5~1 THz的太赫兹辐射在20℃时主要对组织中的液态水作出反应,由于冰对太赫兹的吸收不如液态水强,-20℃时太赫兹信号主要受到细胞结构差异的影响,因此冷冻组织的太赫兹成像结果与组织病理学图像具有更好的区域相关性^[29]。研究表明,冷冻技术下的口腔恶性黑色素瘤^[41]、黏液表皮样癌、鳞状细胞癌^[29]太赫兹成像结果与组织学结果具有良好的相关性。通过观察-20℃下的太赫兹时域波形,甚至可以检测到距组织表面1.2 mm以上的肿瘤^[29]。癌变引起的DNA生化修饰可以被用来在DNA水平上追踪肿瘤的共振特征谱。已有研究证实太赫兹光谱可用于跟踪DNA水平甲基化,在约1.67 THz处可观察到一个DNA的太赫兹特征共振峰,该峰的振幅可作为识别癌症类型的参考^[42]。此外,研究发现金属纳米颗粒可以显著提高太赫兹成像对比度^[43-44]。利用反射太赫兹时域光谱和多层几何结构算法对石蜡包埋的口腔癌组织进行成像,可使癌组织和正常组织之间的对比度提高5倍以上^[45]。使用太赫兹时域光谱配合二进制分类方法,基于唾液分

析进行口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)的诊断,发现利用单次扫描样本的信号强度差异进行分类可以获得80%以上的诊断准确率,对样本进行四次扫描后准确性可提升至100%^[46]。这些研究结果提示,太赫兹技术在口腔软组织相关疾病包括口腔潜在恶性疾患、口腔癌的诊断具有较好的优势。

4 总结和展望

利用口腔软硬组织的太赫兹光谱特性差异,能够区分不同口腔组织的特点,如区分牙釉质与牙本质、健康牙齿与龋损或矿化不全区域、正常口腔上皮与口腔浅表肿瘤。提取牙齿切片的太赫兹光谱信息,经算法转换后还原出的成像与X射线影像的辅助诊断效果具有可比性。而且,通过太赫兹成像技术可以对早期龋的矿物含量变化和脱矿深度进行定量分析,提示该技术未来不仅有望通过龋齿成像辅助临床医生诊断,还能提供龋病程度评估的量化指标,为龋病的精准、个性化治疗提供依据。口腔软组织研究方面,石蜡包埋技术、冷冻技术等方法的运用可使太赫兹在口腔癌组织中的穿透性得到较大提升,辅助使用金属纳米材料和成像算法的改进有利于增加口腔癌与周围组织的图像对比度。此外,太赫兹技术应用于口腔材料相关研究发现:该技术可以将生物活性玻璃离子水门汀(glass ionomer cement, GIC)凝固过程中断裂韧性的形成与对应的太赫兹动力学、原子内聚力和界面结构的变化无损地呈现出来^[47]。

同时,太赫兹光谱和成像技术的提升也对其未来在口腔医学中的发展和应用起着至关重要的作用。在硬件方面,采用单像素检测结合压缩传感技术^[48]可以加快其检测速度。在软件方面,可以开发人工智能或其他识别算法来避免数据采集过程中人为干预造成的偏差,加快图像的构建^[49]。基于太赫兹波无损、无电离辐射、具有生物分子指纹谱的独特优势,未来会有更多的研究关注口腔疾病组织的太赫兹特异性指纹谱的挖掘,以及口腔软硬组织的太赫兹原位检测,这对牙齿结构的无损认识、早期龋的探测发现和人群的大规模监测使用、口腔软组织疾病的预测、早诊早治^[50]和界限区分、全生命周期的口腔健康管理^[51]等提供了技术发展机遇。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] AUSTON D H, NUSS M C. Electrooptical generation and detection of

- femtosecond electrical transients. *IEEE J Quantum Electron*, 1988, 24(2): 184–197. doi: [10.1109/3.114](https://doi.org/10.1109/3.114).
- [2] SMYE S W, CHAMBERLAIN J M, FITZGERALD A J, *et al*. The interaction between terahertz radiation and biological tissue. *Phys Med Biol*, 2001, 46(9): 101–112. doi: [10.1088/0031-9155/46/9/201](https://doi.org/10.1088/0031-9155/46/9/201).
- [3] SHEN Y C, TADAY P F. Development and application of terahertz pulsed imaging for nondestructive inspection of pharmaceutical tablet. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*, 2008, 14(2): 407–415. doi: [10.1109/JSTQE.2007.911309](https://doi.org/10.1109/JSTQE.2007.911309).
- [4] SON J H, OH S J, CHEON H. Potential clinical applications of terahertz radiation. *J Appl Phys*, 2019, 125(19): 190901. doi: [10.1063/1.5080205](https://doi.org/10.1063/1.5080205).
- [5] YAN Z, ZHU L G, MENG K, *et al*. THz medical imaging: from *in vitro* to *in vivo*. *Trends Biotechnol*, 2022, 7: S0167-7799(21)00295-X. doi: [10.1016/j.tibtech.2021.12.002](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.12.002).
- [6] SPATHMANN O, SCHÜRMAN R, ZANG M, *et al*. Thermal impact on the human oral cavity exposed to radiation from biomedical devices operating in the terahertz frequency range. *J Infrared Millim Te*, 2018, 39(9): 926–941. doi: [10.1007/s10762-018-0511-5](https://doi.org/10.1007/s10762-018-0511-5).
- [7] YANG X, ZHAO X, YANG K, *et al*. Biomedical applications of terahertz spectroscopy and imaging. *Trends Biotechnol*, 2016, 34(10): 810–824. doi: [10.1016/j.tibtech.2016.04.008](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2016.04.008).
- [8] TADAY P F, BRADLEY I V, ARNONE D D. Terahertz pulse spectroscopy of biological materials: L-glutamic acid. *J Biol Phys*, 2003, 29: 109–115. doi: [10.1023/A:1024424205309](https://doi.org/10.1023/A:1024424205309).
- [9] ANGELIERI F, CARLIN V, SAEZ D M, *et al*. Mutagenicity and cytotoxicity assessment in patients undergoing orthodontic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol*, 2010, 39(7): 437–440. doi: [10.1259/dmfr/24791952](https://doi.org/10.1259/dmfr/24791952).
- [10] ZHANG R, YANG H, YU X, *et al*. Use of CBCT to identify the morphology of maxillary permanent molar teeth in a Chinese subpopulation. *Int Endod J*, 2011, 44(2): 162–169. doi: [10.1111/j.1365-2591.2010.01826.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2010.01826.x).
- [11] 刘盛纲. 太赫兹科学技术的新发展. *中国基础科学*, 2006, 8(1): 7–12. doi: [10.3969/j.issn.1009-2412.2006.01.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-2412.2006.01.003).
- [12] CRAWLEY D A, LONGBOTTOM C, COLE B E, *et al*. Terahertz pulse imaging: A pilot study of potential applications in dentistry. *Caries Res*, 2003, 37(5): 352–359. doi: [10.1159/000072167](https://doi.org/10.1159/000072167).
- [13] CRAWLEY D, LONGBOTTOM C, WALLACE V P, *et al*. Three-dimensional terahertz pulse imaging of dental tissue. *J Biomed Opt*, 2003, 8(2): 303–307. doi: [10.1117/1.1559059](https://doi.org/10.1117/1.1559059).
- [14] BAGAYEV S N, ZINOV'EV N N, NIKOGHOSYAN A S, *et al*. Applications of terahertz spectral imaging-diagnostics in dentistry. ICONO 2005: nonlinear laser spectroscopy, high precision measurements, and laser biomedicine and chemistry. St. Petersburg: Russian Federation, 2006. doi: [10.1117/12.678373](https://doi.org/10.1117/12.678373).
- [15] TUCHIN V V, NAZAROV M M, SHKURINOV A P, *et al*. Tooth study by terahertz time-domain spectroscopy. Saratov Fall Meeting 2007: optical technologies in biophysics and medicine IX. Saratov: Russian Federation, 2008. doi: [10.1117/12.803968](https://doi.org/10.1117/12.803968).
- [16] 蔡江文, 熊宇, 朱礼国, 等. 不同牙硬组织成分的大赫兹时域光谱特征研究. *第三军医大学学报*, 2018, 40(11): 1048–1052. doi: [10.16016/j.1000-5404.201801181](https://doi.org/10.16016/j.1000-5404.201801181).
- [17] SCHIRMER M, MINAMI M, MIURA J, *et al*. Biomedical applications of a real-time terahertz color scanner. *Biomed Opt Express*, 2010, 1(2): 354–366. doi: [10.1364/BOE.1.000354](https://doi.org/10.1364/BOE.1.000354).
- [18] HIRMER M, DANILOV S N, GIGLBERGER S, *et al*. Spectroscopic study of human teeth and blood from visible to terahertz frequencies for clinical diagnosis of dental pulp vitality. *J Infrared Millim Te*, 2012, 33(3): 366–375. doi: [10.1007/s10762-012-9872-3](https://doi.org/10.1007/s10762-012-9872-3).
- [19] HUYSMANS M C, LONGBOTTOM C. The challenges of validating diagnostic methods and selecting appropriate gold standards. *J Dent Res*, 2004, 83: 48–52. doi: [10.1177/154405910408301s10](https://doi.org/10.1177/154405910408301s10).
- [20] MARKOWITZ K, CAREY K. Assessing the appearance and fluorescence of resin-infiltrated white spot lesions with caries detection devices. *Oper Dent*, 2018, 43(1): E10–E18. doi: [10.2341/16-153-L](https://doi.org/10.2341/16-153-L).
- [21] XIAO Q, TU R, HE T, *et al*. Evaluation of fluorescence imaging with reflectance enhancement (FIRE) for quantifying enamel demineralization *in vitro*. *Caries Res*, 2015, 49(5): 531–539. doi: [10.1159/000365298](https://doi.org/10.1159/000365298).
- [22] CIESLA C M, CORCHIA A, CRAWLEY D, *et al*. Biomedical applications of terahertz pulse imaging. In: Commercial and Biomedical Applications of Ultrafast Lasers II, 2000. doi: [10.1117/12.386349](https://doi.org/10.1117/12.386349).
- [23] ZINOV'EV N N, WAGNIERES G A, SUDWORTH C D, *et al*. Identification of tooth abnormalities using terahertz imaging and spectroscopy. *Diagnostic optical spectroscopy in biomedicine II book series*, 2003, 5141: 196–201. doi: [10.1117/12.500067](https://doi.org/10.1117/12.500067).
- [24] WHITE D J. Use of synthetic polymer gels for artificial carious lesion preparation. *Caries Res*, 1987, 21(3): 228–242. doi: [10.1159/000261026](https://doi.org/10.1159/000261026).
- [25] KAMBUROGLU K, KARAGOZ B, ALTAN H, *et al*. An *ex vivo* comparative study of occlusal and proximal caries using terahertz and X-ray imaging. *Dentomaxillofac Radiol*, 2019, 48(2): 20180250. doi: [10.1259/dmfr.20180250](https://doi.org/10.1259/dmfr.20180250).
- [26] PICKWELL E, WALLACE V P, COLE B E, *et al*. A comparison of terahertz pulsed imaging with transmission microradiography for depth measurement of enamel demineralisation *in vitro*. *Caries Res*, 2007, 41(1): 49–55. doi: [10.1159/000096105](https://doi.org/10.1159/000096105).
- [27] CHURCHLEY D, LYNCH R J, LIPPERT F, *et al*. Terahertz pulsed imaging study to assess remineralization of artificial caries lesions. *J Biomed Opt*, 2011, 16(2): 026001. doi: [10.1117/1.3540277](https://doi.org/10.1117/1.3540277).
- [28] LYNCH R J, MONY U, TEN CATE J M. Effect of lesion characteristics and mineralizing solution type on enamel remineralization *in vitro*. *Caries Res*, 2007, 41(4): 257–262. doi: [10.1159/000101914](https://doi.org/10.1159/000101914).
- [29] SIM Y C, PARK J Y, AHN K M, *et al*. Terahertz imaging of excised oral cancer at frozen temperature. *Biomed Opt Express*, 2013, 4(8): 1413–1421. doi: [10.1364/BOE.4.001413](https://doi.org/10.1364/BOE.4.001413).
- [30] ROFSTAD E K, STEINSLAND E, KAALHUS O, *et al*. Magnetic resonance imaging of human melanoma xenografts *in vivo*: proton spin-lattice and spin-spin relaxation times versus fractional tumour water

- content and fraction of necrotic tumour tissue. *Int J Radiat Biol*, 1994, 65(3): 387–401. doi: 10.1080/09553009414550451.
- [31] ROSS K F, GORDON R E. Water in malignant tissue, measured by cell refractometry and nuclear magnetic resonance. *J Microsc*, 1982, 128(Pt 1): 7–21. doi: 10.1111/j.1365-2818.1982.tb00433.x.
- [32] ALI J H, WANG W B, ZEVALLOS M, *et al.* Near infrared spectroscopy and imaging to probe differences in water content in normal and cancer human prostate tissues. *Technol Cancer Res Treat*, 2004, 3(5): 491–497. doi: 10.1177/153303460400300510.
- [33] JI Y B, KIM J M, LEE Y H, *et al.* Investigation of keratinizing squamous cell carcinoma of the tongue using terahertz reflection imaging. *J Infrared Millim Te*, 2019, 40(2): 247–256. doi: 10.1007/s10762-018-0562-7.
- [34] ZHANG T, NAZAROV R, POPOV A, *et al.* Development of oral cancer tissue-mimicking phantom based on polyvinyl chloride plastisol and graphite for terahertz frequencies. *J Biomed Opt*, 2020, 25(12): 123002. doi: 10.1117/1.JBO.25.12.3002.
- [35] CHEON H, YANG H J, SON J H. Toward clinical cancer imaging using terahertz spectroscopy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*, 2017, 23(4): 1–9. doi: 10.1109/JSTQE.2017.2704905.
- [36] MARCHIOLÈ P, BUÉNERD A, SCOAZEC J Y, *et al.* Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma. *Cancer*, 2004, 100(10): 2154–2159. doi: 10.1002/cncr.20212.
- [37] OH S J, KIM S H, JEONG K, *et al.* Measurement depth enhancement in terahertz imaging of biological tissues. *Opt Express*, 2013, 21(18): 21299–21305. doi: 10.1364/OE.21.021299.
- [38] OH S J, KIM S H, JI Y B, *et al.* Study of freshly excised brain tissues using terahertz imaging. *Biomed Opt Express*, 2014, 5(8): 2837–2842. doi: 10.1364/BOE.5.002837.
- [39] MENG K, CHEN T N, CHEN T, *et al.* Terahertz pulsed spectroscopy of paraffin-embedded brain glioma. *J Biomed Opt*, 2014, 19(7): 077001. doi: 10.1117/1.JBO.19.7.077001.
- [40] HOU D, LI X, CAI J, *et al.* Terahertz spectroscopic investigation of human gastric normal and tumor tissues. *Phys Med Biol*, 2014, 59(18): 5423–5440. doi: 10.1088/0031-9155/59/18/5423.
- [41] SIM Y C, AHN K M, PARK J Y, *et al.* Temperature-dependent terahertz imaging of excised oral malignant melanoma. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol*, 2013, 3(4): 368–373. doi: 10.1109/TTHZ.2013.2267415.
- [42] CHEON H, YANG H J, LEE S H, *et al.* Terahertz molecular resonance of cancer DNA. *Sci Rep*, 2016, 6: 37103. doi: 10.1038/srep37103.
- [43] OH S J, KANG J, MAENG I, *et al.* Nanoparticle-enabled terahertz imaging for cancer diagnosis. *Opt Express*, 2009, 17(5): 3469–3475. doi: 10.1364/OE.17.003469.
- [44] OH S J, CHOI J, MAENG I, *et al.* Molecular imaging with terahertz waves. *Opt Express*, 2011, 19(5): 4009–4016. doi: 10.1364/OE.19.004009.
- [45] SUN Q, LIU K, CHEN X, *et al.* Utilizing multilayer structures to enhance terahertz characterization of thin films ranging from aqueous solutions to histology slides. *Opt Lett*, 2019, 44(9): 2149–2152. doi: 10.1364/OL.44.002149.
- [46] KISTENEV Y, BORISOV A, TITARENKO M, *et al.* Diagnosis of oral lichen planus from analysis of saliva samples using terahertz time-domain spectroscopy and chemometrics. *J Biomed Opt*, 2018, 23(4): 1–8. doi: 10.1117/1.JBO.23.4.045001.
- [47] TIAN K V, YANG B, YUE Y, *et al.* Atomic and vibrational origins of mechanical toughness in bioactive cement during setting. *Nat Commun*, 2015, 6: 8631. doi: 10.1038/ncomms9631.
- [48] CHO S H, LEE S H, CHAN N G, *et al.* Fast terahertz reflection tomography using block-based compressed sensing. *Optics Express*, 2011, 19(17): 16401–16409. doi: 10.1364/OE.19.016401.
- [49] REDO-SANCHEZ A, HESHMAT B, AGHASI A, *et al.* Terahertz time-gated spectral imaging for content extraction through layered structures. *Nat Commun*, 2016, 7: 12665. doi: 10.1038/ncomms12665.
- [50] WANG X, YANG J, WEI C, *et al.* A personalized computational model predicts cancer risk level of oral potentially malignant disorders and its web application for promotion of non-invasive screening. *J Oral Pathol Med*, 2020, 49(5): 417–426. doi: 10.1111/jop.12983.
- [51] 周学东, 程磊, 郑黎薇. 全生命周期的龋病管理. *中华口腔医学杂志*, 2018, 53(6): 367–373. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2018.06.002.

(2022-05-26收稿, 2022-06-28修回)

编辑 姜 恬

