

文章编号: 2095-4980(2025)02-0109-07

基于太赫兹光谱的胶质瘤异质性表征

段丽霞^{1a}, 陈宇^{1b}, 周萌^{1b}, 全玉莲^{1b}, 穆宁^{1b,2}

(1.陆军军医大学第一附属医院, a.消化内科; b.神经外科, 重庆 400038; 2.重庆大学, 重庆 400044)

摘要: 通过揭示胶质瘤与对侧正常脑组织的 THz 光谱特征, 分析肿瘤空间的光谱差异, 为无创肿瘤诊断提供理论支持。采用 U87 胶质瘤细胞原位荷瘤小鼠模型, 利用太赫兹光谱技术, 表征胶质瘤病灶区域及对侧脑组织的吸收特性。采用单因素方差分析(ANOVA)和 Tukey's HSD 事后检验, 评估肿瘤不同层次间光谱吸收的显著性差异。免疫荧光结果显示, 胶质瘤病灶区域细胞增殖能力和血管生成密度具有差异性。THz 光谱分析表明, 在 2 THz 以上, 肿瘤区域的吸收系数显著高于正常脑组织, 尤其是外周周围区(L(6-7))吸收系数高于肿瘤增强区(L(1-2))。ANOVA 分析验证了肿瘤不同层次间的光谱吸收差异具有统计学显著性($p < 0.05$), Tukey's HSD 检验进一步确认了肿瘤内部各层次间的具体差异。方差齐性检验显示, 肿瘤内部各层次存在显著的异质性, 而正常脑组织区域则显示出较为一致的光谱特征。研究表明太赫兹光谱技术可有效识别胶质瘤内部异质性, 尤其是病灶中心和浸润区的吸收差异, 为无创肿瘤诊断提供了重要依据, 展示了其应用潜力。

关键词: U87 胶质瘤; 免疫荧光; THz 光谱; 异质性

中图分类号: R739.4; O441.4

文献标志码: A

doi: 10.11805/TKYDA2024546

Characterization of glioma heterogeneity based on terahertz spectroscopy

DUAN Lixia^{1a}, CHEN Yu^{1b}, ZHOU Meng^{1b}, QUAN Yulian^{1b}, MU Ning^{1b,2}

(1a.Department of Gastroenterology; 1b.Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2.Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract: By revealing the THz spectral characteristics of glioma and contralateral normal brain tissue, and analyzing the spectral differences in tumor space, this study provides theoretical support for non-invasive tumor diagnosis. Using an orthotopic U87 glioma cell tumor-bearing mouse model, terahertz spectroscopy is employed to characterize the absorption properties of the glioma lesion area and the contralateral brain tissue. Single-factor Analysis Of Variance(ANOVA) and Tukey's Honestly Significant Difference(HSD) post hoc test are adopted to assess the significant differences in spectral absorption between different layers of the tumor. Immunofluorescence results show differences in cell proliferation ability and vascular density in the glioma lesion area. THz spectral analysis indicates that above 2 THz, the absorption coefficient of the tumor area is significantly higher than that of normal brain tissue, especially with the peripheral surrounding area (L(6-7)) having a higher absorption coefficient than the tumor enhancement area (L(1-2)). ANOVA analysis confirms that the spectral absorption differences between different layers of the tumor are statistically significant($p < 0.05$), and Tukey's HSD test further confirms the specific differences between each layer within the tumor. Homogeneity of variance test shows significant heterogeneity within the tumor layers, while the normal brain tissue area exhibits more consistent spectral characteristics. The study demonstrates that terahertz spectroscopy can effectively identify the internal heterogeneity of glioma, especially the absorption differences between the lesion center and the infiltration area, providing important evidence for noninvasive tumor diagnosis and showcasing its application potential.

Keywords: U87 glioma; immunofluorescence; terahertz spectroscopy; heterogeneity

收稿日期: 2024-09-29; 修回日期: 2024-12-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82173388); 重庆市自然科学基金资助项目(CSTB2023NSCQ-MSX0524); 国家教育部光电信息技术科学重点实验室资助项目(2024KFKT003)

胶质瘤是一种高度恶性且异质性极强的脑肿瘤，不同区域的细胞、分子特征和组织结构上存在显著差异^[1-2]。这种差异导致肿瘤在增殖、侵袭及治疗反应方面表现各异，从而影响患者的症状、病程和预后^[3-4]。在临床诊疗中，由于胶质瘤常累及脑功能区，术中难以明确区分肿瘤组织与脑功能区的边界。传统影像学引导的手术可能导致恶性区域的残留或正常组织的不必要切除，增加手术风险并影响预后^[5]。因此，术中超早识别胶质瘤的异质性，对于制定手术方案及个性化治疗策略至关重要^[6]，是开展胶质瘤精准诊疗、提升治疗效果的重要前提。临床胶质瘤诊断的主要技术方法包括磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)和计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)在内的影像学技术、组织病理学分析以及分子诊断技术^[7-8]。这些方法不同程度上提供了胶质瘤的宏观结构和微观特征的信息，但各有局限。影像学技术虽可显示肿瘤形态，但难以揭示内部微观结构；组织病理学依赖于样本选择，难以全面反映肿瘤异质性^[9]；分子诊断虽能提供肿瘤分子特征信息，但在空间分辨率上仍不足^[10]。因此，术中准确识别胶质瘤空间异质性仍是临床挑战。

太赫兹光谱技术以其非侵入性、高分辨力和对组织微观结构敏感的特点，逐渐显示出在术中识别胶质瘤异质性方面的巨大潜力^[11-12]。该技术捕捉到肿瘤组织内的微观差异，能够准确区分出肿瘤的高恶性度区域与相邻的健康脑组织^[13-15]；此外，由于太赫兹波对组织水含量的敏感性，还可提供有关肿瘤生物活性的额外信息，从而更全面地评估肿瘤的特性和手术效果^[16]。基于这一潜力，本文采用透射式太赫兹时域光谱系统对新鲜胶质瘤脑组织进行分析，通过比较同一样本中病灶区域与对侧正常区域的太赫兹吸收系数，量化瘤内异质性；深入探讨肿瘤不同区域的光学特性，揭示胶质瘤的微观结构差异，为异质性特征的理解提供新的维度。

1 研究方法

1.1 实验装置

实验采用日本 Advantest 公司的 TAS7500 太赫兹时域光谱(Terahertz Time Domain Spectrometer, THz-TDS)系统进行样品光谱检测，为获得较高信噪比的太赫兹光谱，将光谱分辨率设置为 7.6 GHz，太赫兹光谱频率范围为 0.2~4.0 THz，测量模式为透射式(图 1(a))。外部光路如图 1(b)所示，太赫兹辐射源辐射出的太赫兹波(太赫兹波发散角约为 23°)经过第一离轴抛物面镜整形后，由发散光变为平行光；经过第二离轴抛物面镜后，太赫兹波由平行光变为汇聚光，聚焦入射到样品表面。此时，太赫兹波与样品发生相互作用；携带样品信息的太赫兹波经过第三和第四离轴抛物面镜，最终由太赫兹光电导探测器收集，并传入计算机分析模块，根据太赫兹傅里叶光谱变换技术，得到样品的光谱信息。

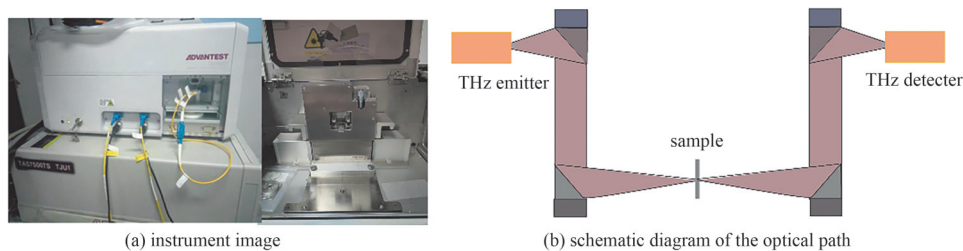


Fig.1 Diagram of optical path
图1 检测光路图

1.2 动物模型制备

本文选择 4~6 周龄的雄性 BALB/c 裸鼠构建原位胶质瘤动物，具体流程参照实验室已建立的成熟实验方法^[17]，术后通过影像学技术(如 MRI)和活体成像技术监测肿瘤的生长情况。荷瘤小鼠接种 21d 腹腔注射荧光素底物(150 mg·kg⁻¹)，异氟烷麻醉 5 min 后，放入小动物活体成像系统进行检测，并采用核磁对裸鼠脑内肿瘤情况进行多层扫描。待肿瘤达到一定大小时，将小鼠麻醉后取出脑组织进行病理学分析，以确认肿瘤的形成、位置及生长情况。

1.3 实验样品制备

由于生物组织的高含水量会对太赫兹波产生强烈吸收，为保证实验结果的稳定性和可靠性，需对胶质瘤组织进行切片处理，并尽可能保持切片厚度的均匀性。实验中，参考实验室前期成熟的切片制备方法：使用 Leica CM1860UV 冰冻切片机对脑组织沿前端冠状面进行切片，目标切片厚度为 60 μm(该厚度选择基于前期研究的验证结果，在样品完整性和实验适用性方面均表现出良好效果^[18-20])。需要说明的是，由于冰冻切片机的厚度调节

精确度为 $1\ \mu\text{m}$ ，且实际操作中可能受到生物组织特性的影响，切片厚度可能存在微小偏差，但对后续实验结果的影响可忽略不计。为固定组织切片并防止测量过程中切片的含水量发生变化，将切片夹在 2 个石英玻片之间（每个石英玻片厚度为 $0.5\ \text{mm}$ ），并在切片周围涂抹一圈凡士林。由于凡士林的厚度不均匀，可有效防止透射式测量带来的干涉效应。随后，通过太赫兹光谱仪分别对肿瘤中心区域和对侧正常脑组织区域进行检测，每个区域选择 3 个相近但不同的检测点，并重复测量 3 次，以确保数据的稳定性和可靠性。

1.4 太赫兹光谱信息分析

利用透射式 THz-TDS 系统对样品进行测量时，数据处理参考实验室已建立的透射模块样品吸收系数提取公式^[18]。在普通透射测量中，首先对未放置样品的背景进行太赫兹光谱检测，标记为背景信号 $E_{\text{ref}}(t)$ ；在本研究中，由于采用了涂抹凡士林的石英片夹具进行样品的测量，因此以仅含双石英片夹具的光路进行检测，记录其光谱作为背景信号 $E_{\text{ref}}(t)$ 。这种方法能够有效消除石英片及凡士林对光谱结果的干扰。

随后，将组织切片夹在双石英片之间，并通过涂抹凡士林减少样品在测量过程中因脱水引起的光学特性变化。对包含样品的双石英片系统进行太赫兹光谱测量，标记为样品信号 $E_{\text{sam}}(t)$ 。

通过快速傅里叶变换(Fast Fourier Transform, FFT)，将背景信号和样品信号从时域转换到频域，分别得到 $E_{\text{ref}}(\omega)$ 和 $E_{\text{sam}}(\omega)$ 。利用式(1)计算样品透过率：

$$T(\omega) = \frac{|E_{\text{sam}}(\omega)|}{|E_{\text{ref}}(\omega)|} \quad (1)$$

式中 ω 为角频率。

该透过率能够扣除背景信号对光谱的影响，仅反映样品的特性；结合样品厚度 d ，进一步利用式(2)计算样品吸收系数 $\alpha(\omega)$ ：

$$\alpha(\omega) = -\frac{2}{d} \ln T(\omega) \quad (2)$$

1.5 统计分析

符合正态分布的连续数值型变量，结果以 $\bar{x} \pm s$ (均值 \pm 标准差) 表示，其组间差异采用单因素方差分析(ANOVA)或独立样本 t 检验；非正态分布的数值变量，结果以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间差异采用非参数检验。以 $t=0.05$ 为检验标准，且计算得到 $p < 0.05$ ，则认为结果有统计学差异。

2 实验结果和分析

2.1 动物模型制作及验证

本研究成功构建了 U87 胶质瘤小鼠模型，如图 2 所示，将 U87 胶质瘤细胞注射至 BALB/c Nude 小鼠脑内，模拟肿瘤的生长过程。通过活体成像系统观察到 BALB/c Nude 小鼠脑内原位接种 U87-Luc 细胞第 14 天具有明显的荧光信号。MRI 结果显示，接种 21 天后，小鼠脑内肿瘤体积明显增大，边缘不规则，周围水肿显著，肿瘤侵袭性增强，表明裸鼠原位移植瘤模型建立成功。

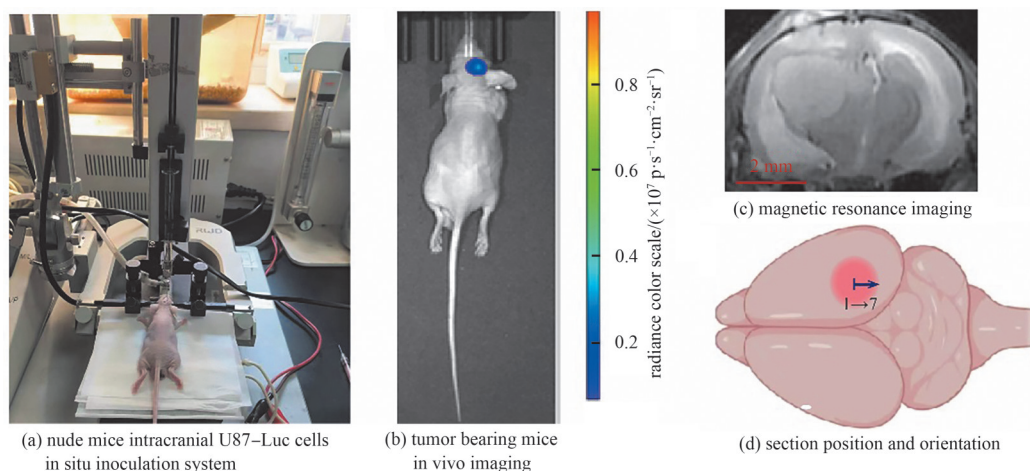


Fig.2 Model of orthotopic transplantation tumor of mouse
图2 原位移植瘤小鼠模型

2.2 小鼠胶质瘤组织肿瘤区域 Ki-67 和表皮生长因子受体表达水平

本研究中利用免疫荧光技术对 U87 胶质瘤动物模型的脑组织冠状切片进行表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 以及增殖细胞核抗原 Ki-67 的表达水平进行分析。EGFR 的过表达与肿瘤细胞的增殖和迁移能力紧密相关, 并与信号传导途径的激活, 特别是 PI3K/AKT 和 RAS/MAPK 信号通路的异常激活有关, 这些通路在肿瘤生长和抗凋亡能力的增强中起到关键作用^[21-22]。如图 3(a) 所示, EGFR 在胶质瘤区域呈现高表达, 这一现象归因于肿瘤核心区域的缺氧微环境通过缺氧诱导因子 (Hypoxia Inducible Factor, HIF) 通路促进血管生成, 这一结果与现有文献中关于 EGFR 在胶质母细胞瘤中高表达并促进肿瘤进展的结论一致^[23]。此外, EGFR 表达的空间分布不均也反映了肿瘤区域的异质性, 提示不同区域的胶质瘤细胞可能具有不同的增殖速率和代谢活动, 这为靶向 EGFR 的治疗提供了潜在依据。Ki-67 的高表达与肿瘤的快速生长和恶性程度紧密相关, 其表达水平的高低对评价细胞的增殖状态、研究肿瘤的生物行为、判断其危害性具有重要意义^[24]。图 3(b) 显示肿瘤区域内细胞的增殖活性极高, 尤其是在肿瘤周围区域, 绿色荧光信号强烈, 表明该区域存在大量增殖细胞, 而肿瘤病灶中心 Ki-67 荧光较弱, 增殖能力较低, 可能与局部缺氧、营养供应不足等微环境因素有关。脑组织 EGFR 和 Ki-67 表达水平联合分析表明, 胶质瘤区域血管密度及增殖能力均具有高度异质性: 在肿瘤的病灶中心, 缺氧环境通过 HIF 通路促进血管生成, 但新生血管的氧气供应不足, 肿瘤微环境并未得到改善, 细胞增殖率较低; 而在浸润区, 氧气和营养丰富, 微环境较佳, 细胞增殖活性显著增强。

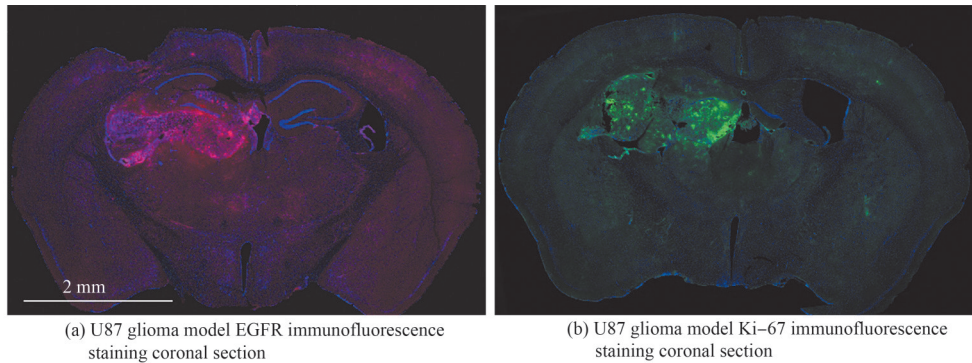


Fig.3 Immunofluorescence staining
图3 免疫荧光染色

2.3 新鲜脑胶质瘤组织的太赫兹波吸收特性研究

实验中, 组织切片沿着图 2(d) 箭头方向, 待到达冠状面重量最大面积时, 开始连续切片进行 THz-TDS 检测。图 4(a) 为脑胶质瘤组织肿瘤病灶区和对其对侧正常区从外周周围区到病灶增强区各组织切片 (Layer 1-7) 在 0.5~4 THz 波段的太赫兹原始光谱热图。新鲜脑组织胶质瘤病灶区和对其对侧正常区的太赫兹响应特性有明显的区别, 胶质瘤病灶区域对太赫兹波的吸收较强, 如图 4(b) 所示。0.5~2 THz 范围内, 肿瘤区域吸收系数明显高于正常区域, 这一表现可能与肿瘤组织水分含量高、细胞密度大以及血管异常相关^[25-26]。为验证数据处理的有效性, 采用单因素 ANOVA 分析不同层数切片组织肿瘤区域和对其对侧正常区域原始及平滑后太赫兹光谱差异, 结果如表 1 所示, 不同层数肿瘤区域和对其对侧正常区域间均差异显著。进一步采用独立样本 *t* 检验, 分别分析同一组织切片吸收系数处理前后的太赫兹光谱差异, 同一切片肿瘤区域和正常区域数据处理前后均无统计学差异 ($p > 0.05$)。

表 1 单因素 ANOVA 分析不同层数切片组织肿瘤区域和对其对侧正常区域原始及平滑后太赫兹光谱差异

Table 1 One-way ANOVA analysis of the differences in raw and smoothed terahertz spectra between tumor regions and contralateral normal regions in tissue slices of different layers

layer	raw		smoothed		tumor area raw vs. smoothed		contralateral normal raw vs. smoothed	
	tumor area	contralateral normal area	tumor area	contralateral normal area	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
1	436.10±206.37	328.31±110.13	436.00±204.45	328.26±108.73	0.007	0.994	0.007	0.994
2	402.20±225.30	288.49±163.78	402.32±223.88	288.67±161.19	-0.008	0.993	-0.016	0.987
3	404.74±156.93	168.58±130.78	404.78±156.36	168.69±130.01	-0.004	0.997	-0.013	0.989
4	288.33±82.67	244.39±124.80	288.37±82.04	244.41±124.15	-0.007	0.995	-0.003	0.997
5	238.14±159.42	186.42±155.75	238.27±158.66	186.55±155.24	-0.012	0.990	-0.013	0.990
6	275.15±152.11	333.28±193.55	275.15±151.27	333.36±193.14	0	1.000	-0.007	0.995
7	330.78±145.74	132.84±66.26	331.02±142.29	132.88±65.98	-0.026	0.979	-0.011	0.991
<i>F</i>	95.493	149.330	97.003	151.311	-	-	-	-
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-	-	-	-

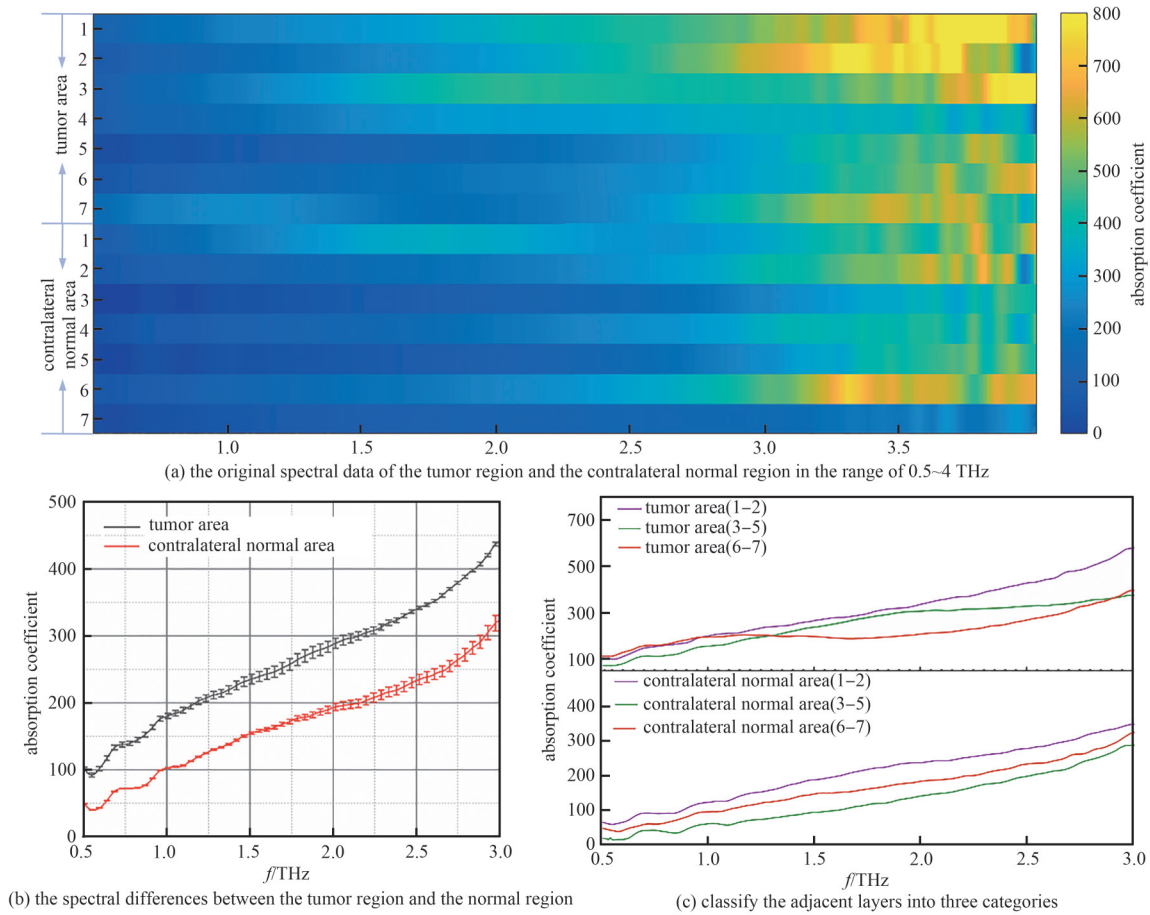


Fig.4 Terahertz characteristics of tumor and normal regions

图4 肿瘤区域和对侧正常区域的太赫兹特征

为进一步分析胶质瘤不同区域的 THz 响应特性，根据临近相似原则将不同切片分为 3 类：外周周围区(6~7 层)、浸润区(3~5 层)和肿瘤增强区(1~2 层)。如图 4(c)所示，外周周围区表现出相对较低的吸收系数，可能是由于边缘区域更偏向于正常组织结构；在浸润区，吸收系数略有增加，这可能与肿瘤细胞密度或血管化水平的轻微增加有关；最深层的增强区显示出较高的吸收系数，表明肿瘤中心具有更高的细胞密度和更丰富的血管化特征。与之相反，对侧正常区域由于其均质性，显示出相对稳定的光谱吸收特性。这些发现揭示了胶质瘤在不同深度和频率下的复杂吸收特性，反映了其内部结构的异质性和病理特征的多样性。为进一步验证各区域太赫兹光谱特性间的差异性，采用单因素 ANOVA 分析肿瘤和对侧正常区域在不同浸润层的太赫兹光谱差异，结果如表 2 所示。不同组织切片的肿瘤有显著差异($F=74.405$, $p<0.001$)，其中增强区(1~2 层)显著高于浸润区(3~5 层)($p<0.001$)和外周周围区(6~7 层)($p<0.001$)，但浸润区(3~5 层)与外周周围区(6~7 层)无统计学差异($p>0.05$)。同样地，对侧正常区层的太赫兹光谱也有显著差异($F=28.905$, $p<0.001$)，其中增强区(1~2 层)显著高于浸润区(3~5 层)($p<0.001$)和外周周围区(6~7 层)($p=0.001$)，外周周围区(6~7 层)显著高于浸润区($p<0.001$)。当然，同一层 2 个区域光谱也具有显著差异。因此，THz 光谱技术通过区分肿瘤与正常组织的光谱特性以及肿瘤的异质性，为无创肿瘤检测和分级提供了有力的支持。

表 2 单因素 ANOVA 分析肿瘤和对侧正常区域在不同组织切片的太赫兹光谱差异

Table2 One-way ANOVA analysis of the differences in terahertz spectra between tumor and contralateral normal regions at different tissue slices

layer	group		t	p
	tumor area	contralateral normal region		
1-2	419.16±207.26	263.32±115.63	-14.084	< 0.001
3-5	310.47±125.12	199.89±134.89	-12.890	< 0.001
6-7	303.09±140.46	233.12±128.38	-7.886	< 0.001
F	74.405	<0.001		
p	28.905	<0.001		

3 结论

本文通过太赫兹光谱技术揭示了胶质瘤组织与正常组织在 0.5~4 THz 频段内的显著吸收差异,尤其在高频段 (>2 THz),肿瘤区域的吸收系数显著高于正常区域,为区分肿瘤与正常组织提供了有力依据。此外,胶质瘤内部不同层次(外周周围区、浸润区和肿瘤增强区)的 THz 光谱吸收特性各异,反映出肿瘤组织的复杂结构和显著异质性,这一异质性在浸润区和肿瘤增强区的差异尤为明显。综上,太赫兹光谱技术不仅能够有效区分肿瘤和正常组织,还可识别肿瘤内部的结构差异,为胶质瘤的无创检测、分级与异质性分析提供了重要的技术支持,展现了其在肿瘤诊断领域的潜在应用价值。

参考文献:

- [1] REN Yanming, HUANG Zongyao, ZHOU Lingling, et al. Spatial transcriptomics reveals niche-specific enrichment and vulnerabilities of radial glial stem-like cells in malignant gliomas[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1):1028. doi:10.1038/s41467-023-36707-6.
- [2] BARTHEL L, HADAMITZKY M, DAMMANN P, et al. Glioma: molecular signature and crossroads with tumor microenvironment[J]. *Cancer Metastasis Reviews*, 2022, 41(1):53-75. doi:10.1007/s10555-021-09997-9.
- [3] WEI W, SHIN Y S, XUE M, et al. Single-cell phosphoproteomics resolves adaptive signaling dynamics and informs targeted combination therapy in glioblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4):563-573. doi:10.1016/j.ccell.2016.03.012.
- [4] RATLIFF M, KARIMIAN-JAZI K, HOFFMANN D C, et al. Individual glioblastoma cells harbor both proliferative and invasive capabilities during tumor progression[J]. *Neuro Oncology*, 2023, 25(12):2150-2162. doi:10.1093/neuonc/noad109.
- [5] VERBURG N, DE WITT-HAMER P C. State-of-the-art imaging for glioma surgery[J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(3):1331-1343. doi:10.1007/s10143-020-01337-9.
- [6] MICHELETTI C, BONETTI G, MADEO G, et al. Omics sciences and precision medicine in glioblastoma[J]. *Clinica Terapeutica*, 2023, 174(6):77-84. doi:10.7417/ct.2023.2474.
- [7] SCHREGEL K, HEINZ L, HUNGER J, et al. A cellular ground truth to develop MRI signatures in glioma models by correlative light sheet microscopy and Atlas-based coregistration[J]. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2023, 43(30):5574-5587. doi:10.1523/JNEUROSCI.1470-22.2023.
- [8] ABRIGO J M, FOUNTAIN D M, PROVENZALE J M, et al. Magnetic resonance perfusion for differentiating low-grade from high-grade gliomas at first presentation[J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018, 1(1):CD011551. doi:10.1002/14651858.CD011551.pub2.
- [9] TAKAMI H, GRAFFEO C S, PERRY A, et al. Roles of tumor markers in central nervous system germ cell tumors revisited with histopathology-proven cases in a large international cohort[J]. *Cancers*, 2022, 14(4):979. doi:10.3390/cancers14040979.
- [10] JIANG Yu, YANG Jinlong, LIANG Ruichao, et al. Single-cell RNA sequencing highlights intratumor heterogeneity and intercellular network featured in adamantinomatous craniopharyngioma[J]. *Science Advances*, 2023, 9(15):eadc8933. doi:10.1126/sciadv.adc8933.
- [11] KUCHERYAVENKO A S, CHERNOMYRDIN N V, GAVDUSH A A, et al. Terahertz dielectric spectroscopy and solid immersion microscopy of ex vivo glioma model 101.8: brain tissue heterogeneity[J]. *Biomedical Optics Express*, 2021, 12(8):5272-5289. doi:10.1364/boe.432758.
- [12] YAMAGUCHI S, FUKUSHI Y, KUBOTA O, et al. Brain tumor imaging of rat fresh tissue using terahertz spectroscopy[J]. *Scientific Reports*, 2016(6):30124. doi:10.1038/srep30124.
- [13] JI Y B, OH S J, KANG S G, et al. Terahertz reflectometry imaging for low and high grade gliomas[J]. *Scientific Reports*, 2016(6):36040. doi:10.1038/srep36040.
- [14] MU Ning, YANG Chuanyan, XU Degang, et al. Molecular pathological recognition of freshly excised human glioma using terahertz ATR spectroscopy[J]. *Biomedical Optics Express*, 2022, 13(1):222-236. doi:10.1364/boe.445111.
- [15] WU Xianhao, TAO Rui, ZHANG Tianyao, et al. Biomedical applications of terahertz spectra in clinical and molecular pathology of human glioma[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2023(285):121933. doi:10.1016/j.saa.2022.121933.
- [16] NIKITKINA A I, BIKMULINA P Y, GAFAROVA E R, et al. Terahertz radiation and the skin: a review[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2021, 26(4):043005. doi:10.1117/1.Jbo.26.4.043005.
- [17] WU Limin, XU Degang, WANG Yuye, et al. Study of in vivo brain glioma in a mouse model using continuous-wave terahertz reflection imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2019, 10(8):3953-3962. doi:10.1364/boe.10.003953.

- [18] 孙忠成. 太赫兹光谱与反射式成像技术在脑外科疾病检测中的应用研究[D]. 天津:天津大学, 2019. (SUN Zhongcheng. Study on terahertz spectroscopy and reflection imaging technology in brain surgery disease detection[D]. Tianjin, China: Tianjin University, 2019.) doi:10.27356/d.cnki.gtjdu.2019.003737.
- [19] 王与焯,孙忠成,徐德刚,等. 基于太赫兹时域光谱系统的脑缺血检测[J]. 光学学报, 2020,40(4):202–208. (WANG Yuye,SUN Zhongcheng,XU Degang, et al. Detection of cerebral ischemia based on terahertz time-domain spectroscopy[J]. Acta Optica Sinica, 2020,40(4):202–208.) doi:10.3788/AOS202040.0430001.
- [20] WU Limin,WANG Yuye,LIAO Bin,et al. Temperature dependent terahertz spectroscopy and imaging of orthotopic brain gliomas in mouse models[J]. Biomedical Optics Express, 2022,13(1):93–104. doi:10.1364/boe.445597.
- [21] ZHANG Jiale,ZHANG Jie,QIU Wenjin,et al. MicroRNA-1231 exerts a tumor suppressor role through regulating the EGFR/PI3K/AKT axis in glioma[J]. Journal of Neuro-Oncology, 2018,139(3):547–562. doi:10.1007/s11060-018-2903-8.
- [22] RODRIGUEZ S M B,KAMEL A,CIUBOTARU G V,et al. An overview of EGFR mechanisms and their implications in targeted therapies for glioblastoma[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023,24(13):11110. doi:10.3390/ijms241311110.
- [23] AN Z Y,AKSOY O,ZHENG T N,et al. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies[J]. Oncogene, 2018,37(12):1561–1575. doi:10.1038/s41388-017-0045-7.
- [24] NI Jiaying,ZHANG Hongjian,YANG Qing, et al. Machine-learning and radiomics-based preoperative prediction of Ki-67 expression in glioma using MRI data[J]. Academic Radiology, 2024,31(8):3397–3405. doi:10.1016/j.acra.2024.02.009.
- [25] 丛梦杨,石文洁,邱建峰. 高灵敏度太赫兹超材料对于生物组织切片的研究[J]. 太赫兹科学与电子信息学报, 2024,22(4):378–384. (CONG Mengyang,SHI Wenjie,QIU Jianfeng. Terahertz metamaterials with high sensitivity for biological tissue slices study[J]. Journal of Terahertz Science and Electronic Information Technology, 2024, 22(4): 378–384.) doi: 10.11805/TKYDA 2023420.
- [26] ZHAN Xinyu,LIU Yu,CHEN Zhiguo,et al. Revolutionary approaches for cancer diagnosis by terahertz-based spectroscopy and imaging[J]. Talanta, 2023(259):124483. doi:10.1016/j.talanta.2023.124483.

作者简介:

段丽霞(1988–), 女, 本科, 主管护师, 主要研究方向为肿瘤内镜手术技术和质量控制 .email:dlx@tmmu.edu.cn.

陈宇(2000–), 女, 本科, 实验员, 主要研究方向为太赫兹光谱检测.

周萌(1998–), 女, 硕士, 研究实习员, 主要研究方向为胶质瘤基础研究.

全玉莲(1989–), 女, 本科, 助理实验师, 主要研究方向胶质瘤诊断研究.

穆宁(1990–), 女, 硕士, 副研究员, 主要研究方向胶质瘤光学诊疗.