

拉曼光谱技术在脑胶质瘤检测中的应用研究

葛梅兰 王与焱 李海滨 徐德刚 姚建铨

Application of Raman spectroscopy in the detection of brain glioma

GE Mei-lan, WANG Yu-ye, LI Hai-bin, XU De-gang, YAO Jian-quan

引用本文:

葛梅兰, 王与焱, 李海滨, 徐德刚, 姚建铨. 拉曼光谱技术在脑胶质瘤检测中的应用研究[J]. *中国光学*, 2024, 17(5): 995–1013. doi: 10.37188/CO.2024–0003

GE Mei-lan, WANG Yu-ye, LI Hai-bin, XU De-gang, YAO Jian-quan. Application of Raman spectroscopy in the detection of brain glioma[J]. *Chinese Optics*, 2024, 17(5): 995–1013. doi: 10.37188/CO.2024–0003

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.37188/CO.2024–0003>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

光致热弹光谱气体检测技术研究进展

Research progress of gas detection based on laser-induced thermoelastic spectroscopy
中国光学 (中英文). 2023, 16(2): 229 <https://doi.org/10.37188/CO.2022–0137>

增强吸收光谱技术的研究进展及展望

Development and prospects of enhanced absorption spectroscopy
中国光学 (中英文). 2023, 16(6): 1273 <https://doi.org/10.37188/CO.2022–0246>

氨气高精度激光光谱检测装置的设计及实现

Design and achievement of a device for high-precision ammonia gas detection based on laser spectroscopy
中国光学 (中英文). 2023, 16(5): 1129 <https://doi.org/10.37188/CO.2023–0023>

基于可见/近红外透射光谱技术的红提糖度和含水率无损检测

Non-destructive testing of red globe grape sugar content and moisture content based on visible/near infrared spectroscopy transmission technology
中国光学 (中英文). 2021, 14(3): 566 <https://doi.org/10.37188/CO.2020–0085>

基于可调谐半导体激光吸收光谱的氧气浓度高灵敏度检测研究

Research on highly sensitive detection of oxygen concentrations based on tunable diode laser absorption spectroscopy
中国光学 (中英文). 2023, 16(1): 151 <https://doi.org/10.37188/CO.2022–0029>

飞秒激光诱导击穿光谱技术对石墨中钍的定量分析

Quantitative analysis of thorium in graphite using femtosecond laser-induced breakdown spectroscopy
中国光学 (中英文). 2023, 16(1): 103 <https://doi.org/10.37188/CO.2022–0082>

文章编号 2097-1842(2024)05-0995-19

拉曼光谱技术在脑胶质瘤检测中的应用研究

葛梅兰^{1,2}, 王与焯^{1,2*}, 李海滨^{1,2}, 徐德刚^{1,2}, 姚建铨^{1,2}

(1. 天津大学 精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072;

2. 天津大学 光电信息技术教育部重点实验室, 天津 300072)

摘要: 脑胶质瘤是一种常见的颅内原发性肿瘤, 具有治愈率低、复发率高等特点。脑胶质瘤边界的精准识别是减少患者术后复发、改善愈后状况的重要前提。因此, 发展快速、高灵敏度、无标记的脑胶质瘤诊断方法具有重要的临床意义。拉曼光谱技术作为一种指纹谱, 能够在分子水平上反映物质的化学和结构信息, 已经在脑胶质瘤的定性定位识别中表现出巨大的应用前景。本文首先介绍了不同种类的拉曼光谱技术, 其次梳理了拉曼光谱技术在脑胶质瘤中的研究现状, 最后对拉曼光谱技术在脑胶质瘤检测中的未来发展进行展望。

关键词: 拉曼光谱; 脑胶质瘤; 检测; 识别

中图分类号: TN29 文献标志码: A doi: 10.37188/CO.2024-0003

Application of Raman spectroscopy in the detection of brain glioma

GE Mei-lan^{1,2}, WANG Yu-ye^{1,2*}, LI Hai-bin^{1,2}, XU De-gang^{1,2}, YAO Jian-quan^{1,2}

(1. School of Precision Instruments and Optoelectronics Engineering,

Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. Key Laboratory of Optoelectronic Information Technology, Ministry of Education,

Tianjin University, Tianjin 300072, China)

* Corresponding author, E-mail: yuyewang@tju.edu.cn

Abstract: Brain glioma is a common type of brain tumor with a low cure rate and a high recurrence rate. Precise identification of tumor boundaries is an important prerequisite for reducing recurrence and improving prognosis. Developing a rapid, high-sensitivity and label-free diagnostic method is of crucial clinical significance regarding glioma. Raman spectroscopy can reflect substance's chemical and structural information at the molecular level due to its fingerprint characteristics. It has already shown excellent prospects for the location and identification of glioma. Firstly, we introduce the different types of Raman spectroscopy technologies in this paper. Secondly, the research status of glioma diagnosis based on Raman spectroscopy is reviewed. Finally, the future development of glioma diagnosis through Raman spectroscopy is prospected.

Key words: Raman spectroscopy; brain glioma; detection; identification

收稿日期: 2024-01-02; 修订日期: 2024-01-25

基金项目: 国家自然科学基金(No. 62175182, No. U22A20353, No. 62275193, No. U22A20123)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 62175182, No. U22A20353, No. 62275193, No. U22A20123)

1 引言

脑胶质瘤是一种常见的颅内肿瘤, 约占所有原发性脑肿瘤的 40%~60%, 是威胁人类健康的重大疾病之一^[1]。目前在临床中一般通过手术、放疗和化疗等手段治疗脑胶质瘤, 但由于脑胶质瘤具有弥散性和局部浸润性生长等特点, 故具有高死亡率、低治愈率和高复发率。因此, 早期脑胶质瘤的精准诊断对于手术方案选择、术后治疗、提高患者生存率至关重要。目前脑胶质瘤的诊断方法主要分为组织、细胞和生物标志物 3 个层面。神经影像学方法是临床中在组织层面定位肿瘤的基本方法。其结果对制定手术方案和术后恢复评估具有重要意义。作为临床中的成熟诊断方法。核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)、电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 和正电子发射计算机断层扫描 (positron emission tomography, PET) 影像学方法可获取术前或术中的病灶影像, 但每种方法均存在自身优势和局限性^[2-3]。如 MRI 具有良好的空间分辨率和优秀的软组织穿透力, 但其成像时间较长, 价格昂贵。组织病理学检测在临床上被称为脑胶质瘤诊断的“金标准”, 如苏木精和伊红染色 (Hematoxylin-eosin, H&E 染色)^[4]。组织病理学检测是一种基于细胞层面的诊断方法, 其通过观察细胞形态和浸润情况来判断肿瘤的类型、区域以及级别等信息, 然而该方法只能通过离体检测。近年来, 随着体液检测技术的发展, 通过监测与脑胶质瘤相关的生物标志物变化可实现肿瘤亚型的区分、早期诊断以及肿瘤恶性程度评估^[5]。高效液相色谱法、酶联免疫吸附法等是生物标志物常用的检测方法, 然而这些方法费时且昂贵。综上所述, 发展快速、高灵敏度、无标记早期脑胶质瘤的诊断方法具有重要的临床意义。

拉曼光谱作为一种激发谱, 具有指纹性、无标记和无需样品制备等特点, 可用于物质的定性识别和定量分析。由于水的拉曼特征处于生物特征谱的静默区, 因此拉曼光谱适用于液体以及新鲜生物样本检测, 已经在生物医学领域取得了大量研究结果。拉曼光谱作为一种指纹谱, 可以从分子水平上反应蛋白质、脂质、多肽、DNA 等生物分子的化学和结构信息, 进而解析生物组织化学组分和分子结构上的特异性差异, 已经被应用

在脑胶质瘤检测中, 为肿瘤边界识别、分类分级以及分子分型提供了重要诊断参考^[6]。

本文首先介绍了拉曼光谱及其分类, 接着, 从组织、细胞以及生物标志物 3 个层面综述了拉曼光谱在脑胶质瘤的研究现状, 最后, 针对目前的拉曼光谱在脑胶质瘤应用中存在的问题, 探讨了拉曼光谱在脑胶质瘤临床检测中的应用前景。

2 拉曼光谱技术分类

2.1 自发拉曼光谱技术

自发拉曼光谱技术是最常见的 Raman 光谱技术。其结构简单, 但 Raman 散射强度相对较弱。随着检测手段的不断发展, 为了满足不同微量样品高灵敏度检测的要求, 在传统自发 Raman 光谱的基础上, 发展了不同类型的自发 Raman 光谱技术, 主要有显微 Raman 光谱技术和共聚焦 Raman 光谱技术。

传统自发 Raman 光谱与显微镜结合后, 即为显微 Raman 光谱技术。与其它光学显微镜一样, 显微 Raman 光谱的横向分辨率由衍射极限决定, 轴向分辨率取决于波长和显微镜的孔径。通过高倍数的显微物镜, Raman 激发光束可以聚焦在约 1 μm 区域, 其生物样品的检测深度可达几百纳米到 1 μm ^[7-8]。传统 Raman 光谱结合共焦技术即为共聚焦 Raman 光谱技术。该技术利用针孔滤波作用, 提升了显微光谱成像分辨率。共聚焦 Raman 光谱系统中, 照明针孔与共焦针孔相互共轭, 当激发光经照明针孔滤波后聚焦到样品表面, 从样品中反射回的信号聚焦于探测针孔上, 而非共焦信号及其他噪声信息均无法进入探测针孔。因此系统在分辨率和信噪比等方面均得到了明显提升。自从 1900 年 Puppels 等^[9]首次将共聚焦 Raman 光谱技术用于活细胞及其染色体分析后, 其已经成为生物医学^[10-11]领域中常用的分子分析技术。自发拉曼光谱虽然信号较弱, 但其系统简单, 比较灵活, 可以结合其它技术, 在各个领域中仍然表现出极大的应用前景。

2.2 拉曼增强技术

与入射激发光和瑞利散射信号相比, Raman 散射信号非常微弱, 约每 $10^6\sim 10^8$ 个散射光子中只有一个光子才会产生 Raman 散射, 因此为了提高 Raman 散射强度, 目前已经发展出了多种 Raman 增强技术。根据增强机制不同, Raman 散射增强

技术主要包含共振 Raman 散射技术、表面增强 Raman 散射技术以及相干 Raman 散射技术。

(1) 共振拉曼技术(resonance raman scattering, RRS)的原理是当入射激发光的波长被调谐到与待测样品分子的电子跃迁能量相接近或重合时,即两者发生共振时,可使相应光谱特征峰强度急剧增加。与自发辐射信号相比,共振 Raman 强度最高可增强 6 个数量级,进而可实现高灵敏度检测^[12]。由于共振 Raman 技术只能增强与入射波长匹配的分子振动模式,即对特定分子的振动模型进行增强,因此其具有很强的选择性,可实现对特定分子识别^[13],但这同时也限制了其应用范围,除此之外,高激发强度与高吸收导致的荧光信号均会对最终结果产生影响。

(2) 表面增强拉曼技术(surface enhanced raman spectroscopy, SERS)。1974 年, Fleischmann 等人发现吸附在粗糙银电极表面的吡啶分子的 Raman 散射强度得到了巨大的增强,即出现 SERS 现象。SERS 在金属表面附近的增强结果与金属纳米颗粒的形状、金属纳米颗粒之间的距离、待测分子与金属纳米颗粒表面的吸附程度等有关。由于具有检测速度快、特异性强和灵敏度高等特点, SERS 技术已经被应用于 RNA^[14]、DNA^[15]、细菌^[16]、病毒^[17]、药物^[18]、血清^[19]、细胞^[20]、组织^[21]等生物样本检测中。但是该技术需要制备高质量的均匀的金属纳米颗粒,技术难度大。针尖增强拉曼技术(tip-enhanced Raman spectroscopy, TERS)是 SERS 的特殊变体,仅在扫描尖端使用单个纳米颗粒,通过在 3D 空间中精确地操纵该粒子实现 Raman 强度。TERS 可突破衍射极限实现几纳米的空间分辨率,其空间分辨率仅受尖端尺寸和形状影响。该技术克服了 SERS 严重依赖基底制备质量的局限性,但对高质量针尖具有强依赖性。

(3) 相干拉曼技术(coherent Raman spectroscopy)。相干反斯托克斯 Raman 散射(coherent anti-Stokes Raman scattering, CARS)和受激 Raman 散射(stimulated Raman scattering, SRS)是两种典型的相干拉曼技术。CARS 是一个三阶非线性光学过程。其原理为:利用 3 束中心频率不同的光(泵浦光、斯托克斯光和探测光)作用样品表面,当泵浦光与斯托克斯光间的频率差与待测样品的拉曼跃迁能级间隔产生共振时,该分子将产生共振增强。探测光探测到增强的分子振动时,产生 CARS 信号。在实际应用中,通常使泵

浦光和探测光的频率相同以简化检测系统结构。CARS 信号约为普通 Raman 光谱信号的 $10^6 \sim 10^9$ 倍,能够在生物体内实现视频速率的分子成像。目前 CARS 已被用于实时检测活细胞的动态过程^[22],通过脂质囊泡等监测细胞凋亡^[23]和更细微的生物学信息,定量分析胶原蛋白和脂质含量在病变组织中从早期到晚期的变化等^[24-25]。但 CARS 应用时存在受非共振背景信号干扰、设备仪器复杂昂贵、探测频率窄及无法同时获取样品分子完整信息等不足。此外, CARS 为非标准信号,因此特征峰来源解释比较困难。与 CARS 类似, SRS 技术也是一个非线性过程,当两束光的能量差与分子振动的能量相同时,发生相干拉曼过程。在此过程中 Raman 光子的跃迁效率会提高约 10^6 倍。由于 SRS 的信号波长与激发光波长相同,故通过调制器解调即可提取同频的 SRS 信号。与 CARS 技术相比, SRS 技术不会产生非共振背景,且 SRS 信号与自发 Raman 信号完全一致,可直接对其振动来源进行解析。目前 SRS 已被用于活细胞和组织中脂质、蛋白质的实时检测^[26-28],细胞培养过程中蛋白质、脂质以及叶绿素/胡萝卜素含量的定量分析^[29],新鲜肿瘤样本的全组织成像^[30-32]等方面。然而 SRS 技术目前仍存在仪器设备复杂且昂贵、分子选择性强等不足,需要进一步研究。综上所述, CARS、SRS 和 SERS 3 种非线性拉曼光谱技术均能够克服自发拉曼光谱强度弱、信噪比差的不足,实现生物样品的高灵敏度检测,但每种方法均有各自的优缺点。本文对 3 种非线性拉曼光谱技术的优缺点进行了对比,如表 1 所示。

表 1 3 种非线性拉曼光谱技术 CARS、SRS 和 SERS 的优缺点对比

Tab. 1 Comparison of advantages and disadvantages of the three nonlinear Raman spectroscopy techniques: CARS, SRS and SERS

拉曼光谱技术	CARS	SRS	SERS
优点	无标记	无标记、标准谱	克服荧光背景噪声
缺点	易受非共振背景噪声影响、非标准谱、系统复杂	系统复杂、分子选择性强	引入新的金属材料、基底制备工艺复杂

3 基于拉曼光谱的脑胶质瘤研究现状

1990 年,日本东京慈惠会医科大学 Tashibu K.

首次将 Raman 光谱技术应用于脑组织研究^[33]。通过 OH/CH 基团的 Raman 光谱强度比值, 评估了大鼠脑组织中的相对含水量。基于此研究结果, 在过去的 30 多年中 Raman 光谱技术在胶质瘤检测方面得到了广泛研究。下面将从组织、细胞和标志物 3 个方面综述 Raman 光谱在脑胶质瘤检测中的研究现状, 具体思路如图 1 所示。

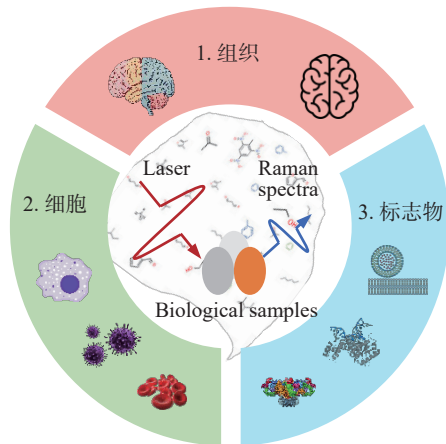


图 1 Raman 光谱在脑胶质瘤检测中的研究现状

Fig. 1 The research state of the application of Raman spectroscopy in the detection of brain glioma

3.1 组织层面

本文从离体、在体以及 Raman 增强技术 3 个方面综述了 Raman 光谱技术在组织层面的脑胶质瘤检测现状。

3.1.1 离体方面

早期, 主要根据离体组织中不同胶质瘤组织内生物样本的 Raman 特性变化识别组织中不同成分区域。2002 年, Koljenović 等人^[34]利用激发波长为 847 nm 的显微拉曼光谱系统, 对 20 名胶质母细胞瘤患者的肿瘤进行 Raman 光谱研究。基于冰冻切片组织在 $400\sim 1800\text{ cm}^{-1}$ 范围内的 Raman 光谱特性, 识别肿瘤组织中坏死区域和肿瘤区域。通过分析不同组织的光谱差异发现, 坏死组织始终具有较高水平的胆固醇和胆固醇脂。通过聚类分析, 构建组织切片的伪彩色图, 结果如图 2 (彩图见期刊电子版) 所示。从图 2 可以看出, 组织中的肿瘤区域和坏死区域具有明显的差异。最后, 基于线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA) 的分类模型, 对坏死组织和肿瘤组织进行识别, 准确性接近 100%^[35]。

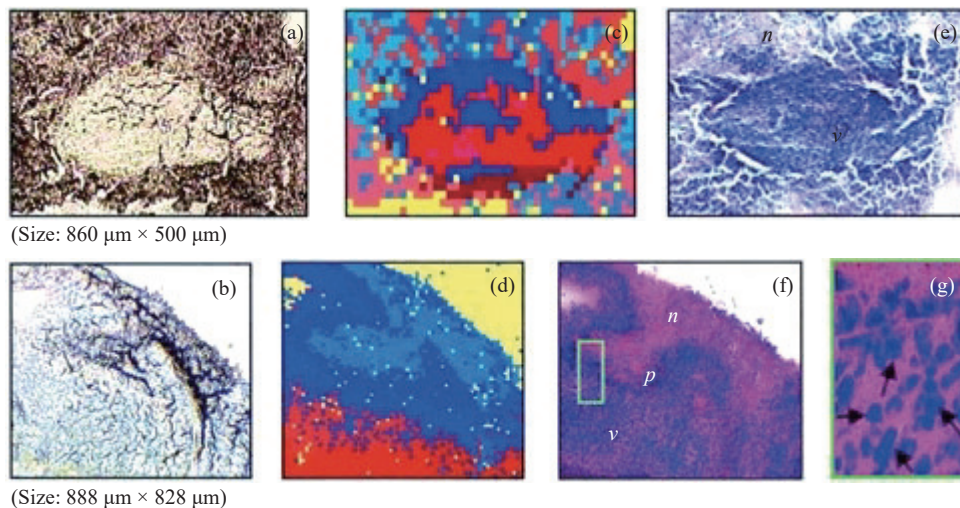


图 2 (a)和(b)为未染色人胶质母细胞瘤冰冻切片在显微镜下的照片;(c)和(d)为 Raman 光谱绘制的组织切片的伪彩色图 (分别对应于(a)和(b))。红色: 主要的肿瘤组织区域, 蓝色: 坏死组织; 黄色: 未显示区域(边缘冷冻样品); (e)和(f)为 H&E 染色后照片; (g)为(f)图中绿框处放大后的图片^[34]

Fig. 2 (a) and (b) are photomicrographs of unstained human glioblastoma cryosections used in Raman mapping experiments; (c) and (d) are pseudo-color maps of Raman spectra of the tissue sections shown in (a) and (b). Red: areas of vital tumor tissue; blue: areas of necrosis; yellow: areas in the scan where no tissue was present (edges, freezing artifacts); (e) and (f) are photomicrographs of the same tissue sections after H&E staining; (g) $\times 40$ magnification of detail marked with a green frame in (f)^[34]

脑胶质瘤是一种弥漫性肿瘤, 其浸润性组织的准确识别对于精确切除肿瘤组织至关

重要。2014 年, Kast 等人^[36]通过绘制 1659 cm^{-1} 、 1441 cm^{-1} 、 1659 cm^{-1} 、 1003 cm^{-1} 、 1313 cm^{-1} 、

1585 cm^{-1} 特征峰和峰比值的 Raman 热图, 对肿瘤组织、坏死组织、正常组织和浸润组织进行成像。该研究采用的拉曼散射系统的激发光波长为 785 nm, 光谱检测范围为 600~1800 cm^{-1} , 光谱分辨率为 0.82~0.98 cm^{-1} 。基于浸润性组织, 根据白质、出血和高密度肿瘤组织区域的光谱特性, 进一步绘制了浸润性组织中不同成分的 Raman 图谱, 如图 3(彩图见期刊电子版)所示。结果表明, 可通过组织中单个或几个峰识别正常灰质或白质、坏死组织、肿瘤组织和浸润性组织, 尤其可对浸润组织的出血、白质和高密度肿瘤区域进行识别, 该结果为脑胶质瘤浸润组织边界的精确识别提供了重要空间分子信息。

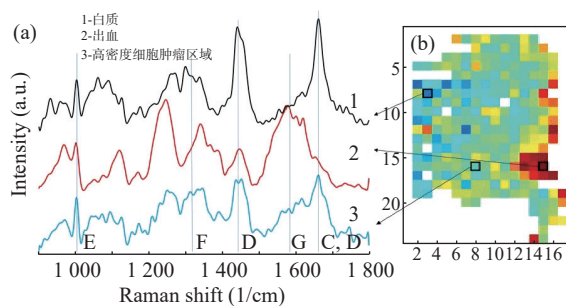


图3 浸润性组织不同成分的(a)Raman 光谱及(b)拉曼成像结果^[36]

Fig. 3 (a) Raman spectra and (b) Raman imaging results of different components in invasive tissue^[36]

除了用于识别脑胶质瘤组织中不同成分外, Raman 光谱也已用于对脑胶质瘤的分级诊断。已有研究表明不同级别的脑胶质瘤的恶性程度、治愈率和生存期不同, 不同级别的脑胶质瘤的治疗干预方法也不同, 因此准确区分不同级别的脑胶质瘤具有重要临床意义^[37]。2011年, Beleites 等人^[38]基于 Raman 光谱技术结合回归和 LDA 算法, 对脑胶质瘤进行了分级评估。该研究采用的拉曼光谱系统的激发波长为 785 nm, 检测窗口的激发功率约为 70 mW, 对来自于 80 个患者肿瘤组织的冰冻切片进行 Raman 光谱检测与分析。结果表明: 不饱和脂质可用于区分正常组织和肿瘤组织, 而脂质总含量可用于不同级别胶质瘤的分级评估。进一步地, 该课题组利用逻辑回归模型对正常组织、低级别胶质瘤和高级别胶质瘤进行分类, 准确率可达 85%, 而 LDA 的分类准确率为 50%。

随着脑胶质瘤生物分子研究的开展, 2016

年, WHO 首次将分子分型纳入脑胶质瘤的分类诊断标准中, 将脑胶质瘤分为弥漫性胶质瘤和非弥漫性胶质瘤两个亚群, 后者展示出更多更复杂的生长模式。WHO 首次提出将弥漫性脑胶质瘤按照是否存在 IDH 突变和 1p/19q 染色体联合缺失进行分类研究。研究发现, 不同分子分型的脑胶质瘤具有不同的侵袭表型、预后效果与生存率。2018年, Uckermann 等人^[39]对 36 个离体人脑胶质瘤样品的冰冻切片进行 Raman 分析, 其中包括 24 个 IDH1 型突变和 12 个 IDH1 野生型胶质瘤样本。该研究所采用的拉曼系统的激发波波长为 785nm, 光谱采集时间为 2 s, 累计次数为 10 次, 结果如图 4 所示。可见, 两种类型胶质瘤的光谱具有明显差异, 主要表现在 498、826、1003、1174 和 1337 cm^{-1} 5 个 Raman 特征峰处。分析可知, IDH1 突变后肿瘤组织中 DNA 光谱的强度增加, 但脂质峰值降低。此外, 野生型和 IDH 突变型胶质瘤组织中, 与蛋白质强度相关的 Raman 特征峰强度间也存在差异。该结果表明, Raman 光谱可实现不同分子分型脑胶质瘤的诊断。

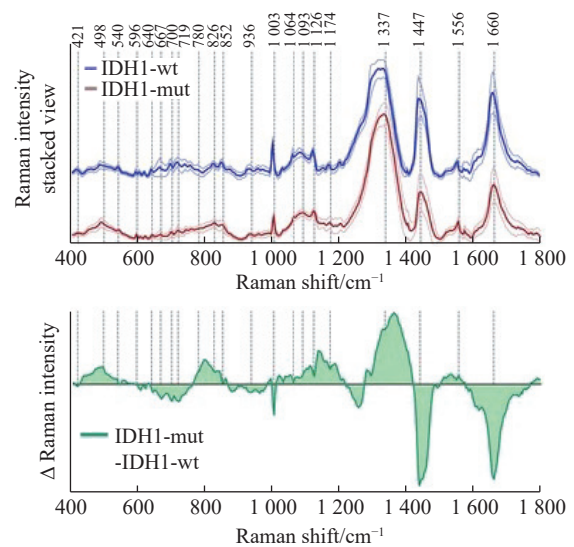


图4 IDH1 突变型(IDH1-mut)和野生型(IDH1-wt)的 Raman 光谱对比^[39]

Fig. 4 Comparison of Raman spectra of IDH1-wt and IDH1-mut glioma^[39]

为了更好地贴近组织生理特性, 减少冰冻切片处理过程中可能产生的光谱差异。用于 Raman 光谱检测的胶质瘤组织从冰冻切片组织发展成为术后新鲜组织。2021年, Marco Riva 等人^[40]将 Raman 光谱与机器学习算法相结合, 研究了神

经胶质瘤患者切除组织中的正常组织和肿瘤组织。采用激发波波长为 785 nm 的拉曼光谱采集系统,对 63 例 II~IV 级新鲜胶质瘤组织进行检测(手术切除后 60 min 内完成)。光谱采集范围为 90~1 800 cm^{-1} ,每条光谱的采集时间为 0.5~2.5 s,功率为 500 mW,如图 5(彩图见期刊电子版)所示。图 5 中箭头标记的为该论文中 19 个新确认的 Raman 特征峰。除此之外,分别利用梯度提升算法和随机森林算法对正常区域和肿瘤区域进行分类识别,识别准确率分别为 80% 和 82%。该研究中新的 Raman 特征峰的变化可用于组织分析,以增加区分准确率和识别效率^[41]。

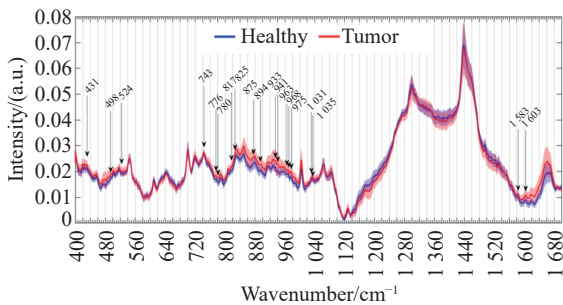


图 5 健康(蓝色)和胶质瘤组织(红色)的平均 Raman 光谱^[39]

Fig. 5 The average Raman spectra of healthy (blue) and tumorous tissue (red)^[39]

3.1.2 在体方面

在体检测以精准切除脑胶质瘤组织为最终目标。2010 年, Krisch 等人^[42]通过将 Raman 系统耦合到光纤探头中,首次实现了小鼠颅内肿瘤在体检测。该系统示意图如图 6(彩图见期刊电子版)所示。其将小鼠大脑皮层暴露后,用 1 mm 厚度的氟化钙窗口片固定鼠脑头骨,实现了 Raman 光谱的原位在体检测。该系统的激发光光源为 785 nm,光谱采集时,激发光功率为 200 mW,积分时间为 4 s,成像步长为 100 μm ,光谱分辨率为 4 cm^{-1} 。该文献基于 900~1 700 cm^{-1} 范围的光谱信息,利用 K 均值聚类方法,绘制了肿瘤组织伪彩色 Raman 图像,结果如图 7(彩图见期刊电子版)所示。结果表明,Raman 图像能够定位皮层和皮层下肿瘤细胞,精度约为 250 μm 。该研究表明 Raman 光谱可作为在体检测工具,这为活体脑胶质瘤的生物光子成像开辟了新方向。

基于该研究结果,加拿大麦吉尔大学在术中

脑胶质瘤检测方面做出了很多创新性成果。2015 年, Banerjee 等人^[43]开发了一种手持式 Raman 光谱探针用于人类大脑中活体脑胶质瘤检测,如图 8(彩图见期刊电子版)所示。

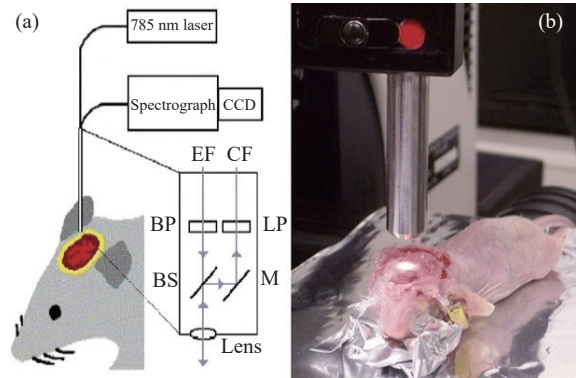


图 6 文献 [42] 的(a)拉曼检测系统示意图及(b)小鼠用于在体拉曼检测的图片^[42]

Fig. 6 (a) Schematic diagram of the Raman system in Ref. [42] and (b) photo of Raman measurement based on mouse model *in vivo*^[42]

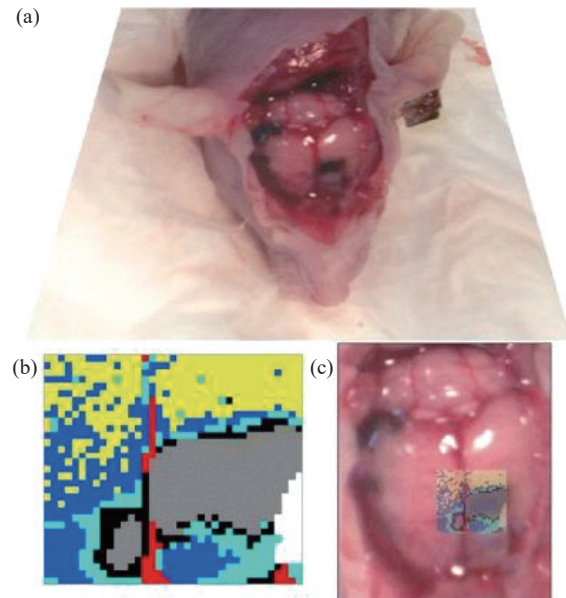


图 7 (a) 皮层暴露后小鼠脑组织; (b) 通过聚类分割后的 Raman 图像。其中,蓝色、青色和黄色为正常组织,红色为血管,灰色为肿瘤组织,黑色为肿瘤边缘; (c) 组织的显微照片和 Raman 图像的叠加^[42]

Fig. 7 (a) Mouse brain tissue with exposed cortex; (b) Raman images are segmented by cluster analysis. Normal brain tissue is depicted in blue, cyan, and yellow, the red is blood vessel, and the tumor and tumor margin are shown in gray and black, respectively; (c) superimposition of the photomicrograph and the Raman image of the tissue^[42]

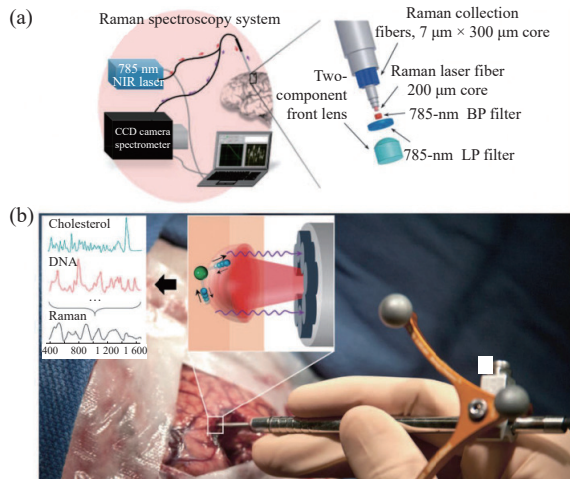


图 8 手持接触式 Raman 光谱探针的(a)实验系统示意图及(b)基于探针的脑组织检测图^[43]

Fig. 8 (a) Schematic diagram of experimental setup of the handheld contact Raman spectroscopy probe for and (b) photo of brain tissue detection based on the probe^[43]

该探头主要包括波长为 785 nm 激光器、高分辨率 CCD 探测器和成像光谱仪。该系统的光谱采集范围为 $381\sim 1653\text{ cm}^{-1}$, 光谱分辨率为 $1.6\sim 2.1\text{ cm}^{-1}$, 积分时间为 0.5 s。利用该系统对 17 例脑胶质瘤患者(II-IV 级)进行了术中检测。结果表明, 在人脑胶质瘤手术中, 该手持式 Raman 光谱探针对于正常组织和肿瘤组织(包括浸润性和致密性)的识别准确率、灵敏度和特异性分别为 92%、93% 和 91%。此外, 该系统在体区分 II 级和 III 级、IV 级的准确率为 82%, 但是不能区分 III 级和 IV 级脑胶质瘤。同时, 该系统能够从正常组织中检测到的浸润性组织的灵敏度和特异性均大于 90%。所设计的探针系统能够以细胞分辨率检测到之前检测不到的弥漫性浸润性肿瘤细胞, 实时区分细胞群, 为术中肿瘤切除决策提供了一种理想参照。该课题组在 2016 年, 将制备出的术中导航系统用于检测浸润性肿瘤细胞^[44]。结果表明, Raman 光谱可以在 T1 增强和 T2 增强的 MRI 图像边界外分别检测到 $\sim 3.7\text{ cm}$ 和 $\sim 2.4\text{ cm}$ 的浸润性胶质瘤。说明 Raman 光谱可以检测 MRI 信号之外的远处浸润性肿瘤细胞, 从而提高手术有效性, 延长患者的生存期, 但该系统对低级别胶质瘤和浸润性癌症的敏感性和特异性检测水平有限。

2019 年, Desroches 等人^[45]首次将光纤导航 Raman 活检微探针在临床中进行测试, 实现了术

前组织切除的原位活检。该研究制备出一种可消毒的商业活检针, 具有临床上可接受的积分时间和足够的信噪比, 可用于区分重要组织特征, 如图 9(a)和 9(b)(彩图见期刊电子版)所示。该系统可检测指纹谱($400\sim 1800\text{ cm}^{-1}$)和高波数($2600\sim 3800\text{ cm}^{-1}$)两个区域的 Raman 光谱。该系统被应用于 3 个脑肿瘤患者在体检测中, 最终诊断为 2 例淋巴瘤, 1 例多形性胶质母细胞瘤。该系统包括 671 nm(用于采集高波数范围的 Raman 光谱)和 785 nm(用于采集指纹谱范围的 Raman 光谱)的双波长耦合激光器, 激发光功率为 20 mW, 积分时间为 0.005~0.3 s, 累计次数为 10 次。此外, 利用不同检测系统和实验设置验证了该系统的鲁棒性。

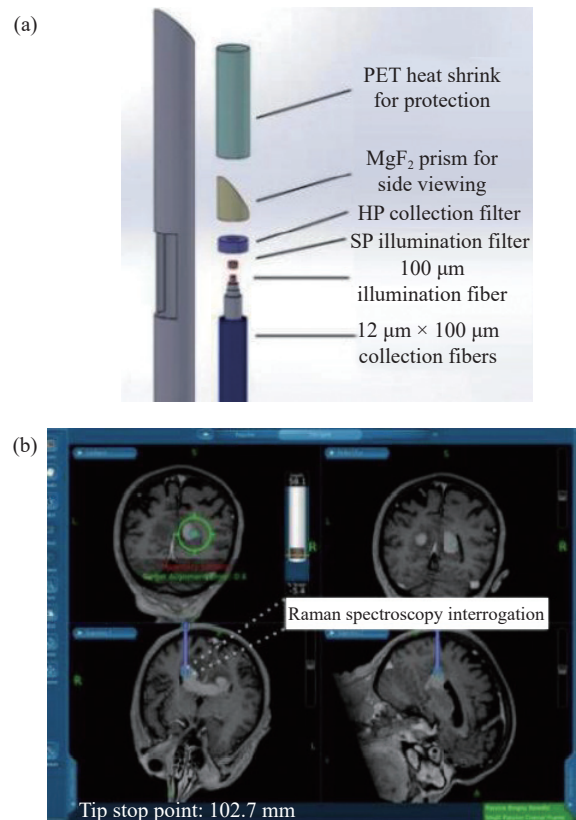


图 9 (a) 商用活检针内部的拉曼微探针组件的分解图; (b) 拉曼检测的神经导航系统图^[43]

Fig. 9 (a) Exploded view of the Raman microprobe components along the internal cannula of the commercial brain biopsy needle; (b) images from the neuronavigation system in the process of Raman detection^[43]

上述结果大多是基于 $381\sim 1653\text{ cm}^{-1}$ 指纹谱范围的 Raman 光谱进行分析得到的。2018 年, Desroches 等人^[46]设计和开发了一种高波数的原

位 Raman 活检系统,首次在猪脑模型中证明了该系统的可操作性。光谱采集时积分时间为 0.5 s, 累计次数为 3 次。利用 $2600\sim 2800\text{ cm}^{-1}$ 范围内高波数 Raman 光谱在体检测了两只猪脑, 结果如图 10 所示。可见, 在体检测出致密性肿瘤组织、浸润性组织和正常组织的高波数 Raman 光谱中存在明显差异。使用 SVM (support vector machine) 算法对正常脑组织、浸润脑组织和致密性肿瘤脑 (原位细胞 $>60\%$) 进行分类识别。准确率、灵敏度和特异性分别为 90%、80% 和 90%, 如图 11 所示^[41]。该研究结果表明, 基于高波数 Raman 光谱也可为肿瘤的高质量安全活检提供一种光学分子成像方法。

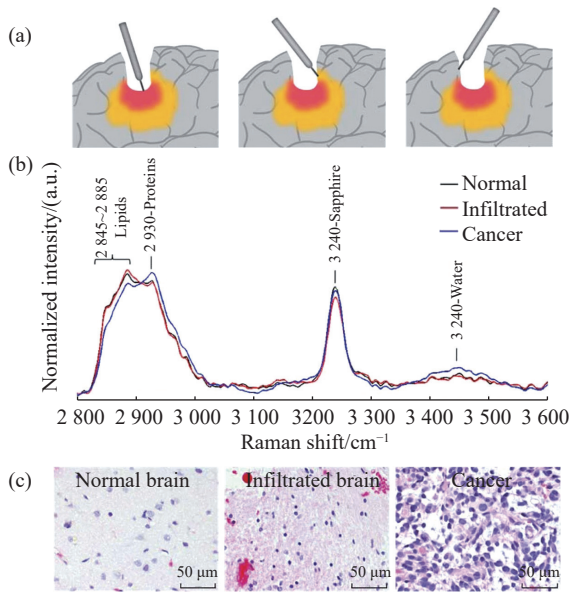


图 10 手持式接触探针在不同组织处的 Raman 结果。(a) 胶质瘤切除术期间, 使用手持式接触探针定位致密肿瘤组织(红色)、浸润性组织(黄色)和周围正常组织位置图; (b) 在体致密性肿瘤组织、浸润性组织和正常组织的高波数 Raman 光谱, (c) 每种类型组织的 H&E 染色显微图片^[44]

Fig. 10 The Raman results of handheld contact probes at different tissue locations. (a) Schematic diagram of *in vivo* Raman spectral measurements taken in the surgical cavity during glioma resection, using a handheld contact probe to target dense cancerous tissue (red), infiltrated brain tissue (yellow) and surrounding normal brain tissue; (b) *In vivo* high wavenumber Raman spectra of dense cancer, infiltrated brain and normal brain, averaged over all samples; (c) Representative H&E-stained micrographs for each tissue type^[44]

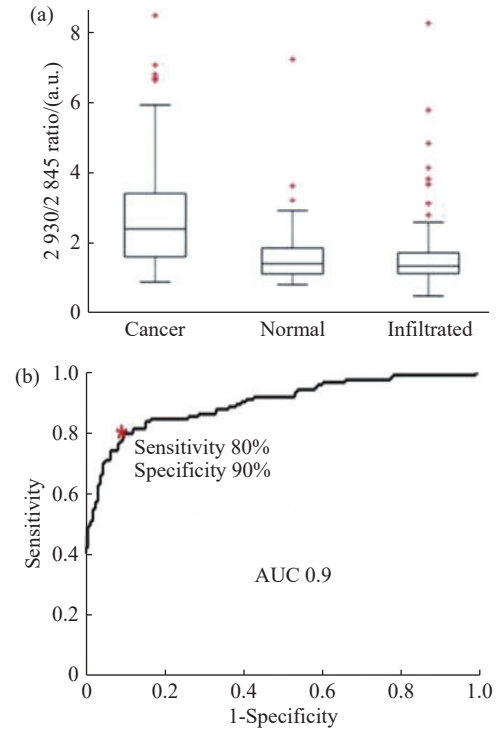


图 11 使用 SVM 算法对正常组织、浸润组织和致密性肿瘤组织的识别结果。(a) 脑胶质瘤患者中, 正常脑组织、浸润脑组织和致密性肿瘤脑组织中脂质和蛋白的 Raman 强度比值 ($2930\text{ cm}^{-1}:2845\text{ cm}^{-1}$) 的箱线图; (b) 基于 SVM 算法的受试者特性曲线^[44]

Fig. 11 The identification results of normal brain, infiltrated brain and dense cancer tissue based on SVM algorithm. (a) Boxplots of the Raman intensity ratio of the lipid and protein in the bands of $2930\text{ cm}^{-1}:2845\text{ cm}^{-1}$ for normal brain, infiltrated brain and dense cancer tissue in glioma patients; (b) receiver operating characteristic curve computed by the SVM algorithm^[44]

3.1.3 Raman 增强技术方面

考虑到能产生 Raman 效应的光子仅为入射光的千万分之一, 环境中的微弱干扰都会影响检测结果。为了增强 Raman 信号强度, 提高信噪比和检测灵敏度, 相关学者已研究出多种 Raman 增强技术用于生物医学检测。2019 年, Zhou 等人^[47]利用共聚焦 Raman 光谱技术识别了脑胶质瘤的边界和等级。共聚焦系统的激发光波长为 532 nm , 积分时间为 30 s , 拉曼光谱的采集范围为 $400\sim 4000\text{ cm}^{-1}$, 光谱分辨率为 2 cm^{-1} 。结果表明, 不同级别脑胶质瘤组织中的胡萝卜素、色氨酸、酰胺、蛋白质和脂质等生物分子具有明显差异, 如图 12 所示。结合 SVM 算法对肿瘤组织和正常组织进行识别。识别敏感性、特异性和准确性分别为

100%、96.3% 和 99.6%。进一步, 正常组织、低级别胶质瘤(I 级和 II 级)和高级别胶质瘤(III 级和 IV 级)的区分准确率分别为 96.3%、53.7% 和 84.1%, 总准确率为 75.1%, 如图 13 所示。

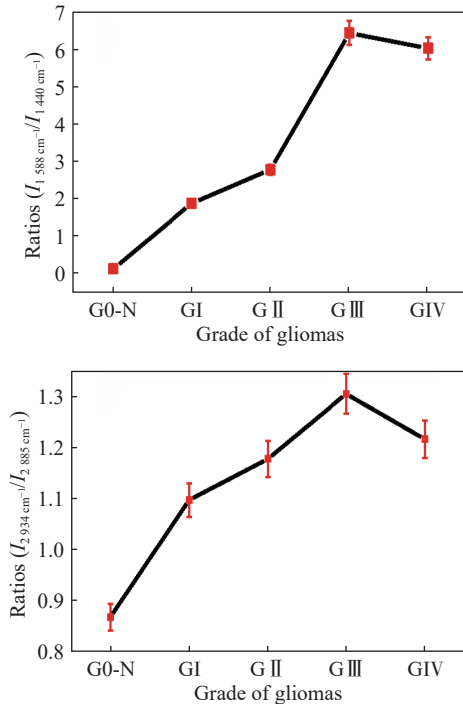


图 12 正常组织和不同恶性胶质瘤组织中(a)1588 cm^{-1} : 1440 cm^{-1} 和(b)2934 cm^{-1} : 2885 cm^{-1} Raman 强度比值, 其中 G0-N 为正常脑组织; GI: I 级胶质瘤; GII: II 级胶质瘤; GIII: III 级胶质瘤; GIV: IV 级胶质瘤^[45]

Fig. 12 The ratios of (a) $I_{1588 \text{ cm}^{-1}} / I_{1440 \text{ cm}^{-1}}$ and (b) $I_{2934 \text{ cm}^{-1}} / I_{2885 \text{ cm}^{-1}}$ from normal human brain tissues and glioma tissues with increasing malignancy; G0-N: normal human brain tissues; GI: grade I; GII: grade II; GIII: grade III; GIV: grade IV^[45]

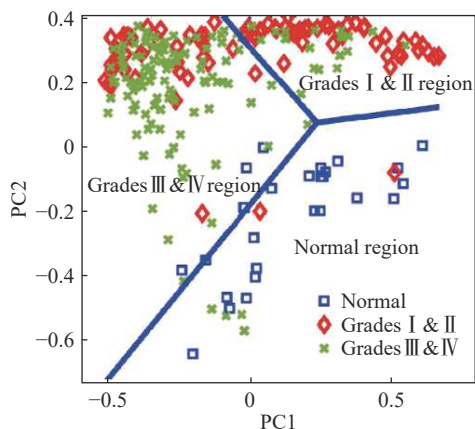


图 13 正常、低级别胶质瘤样本(I&II)与高级别胶质瘤样本(III&IV)的聚类结果^[45]

Fig. 13 The clustering results of normal tissue, low-grade (I and II), and high-grade (III and IV) glioma^[45]

2007 年, Evans 等人^[48]首次将 CARS 技术应用于脑组织成像中, 对老鼠大脑距离脑脊液膜后 2.8 mm 处的冠状切片进行 CARS 的成像, 通过 CARS 的信号强度识别间脑和脑深部核的白质区, 如图 14(彩图见期刊电子版)所示。

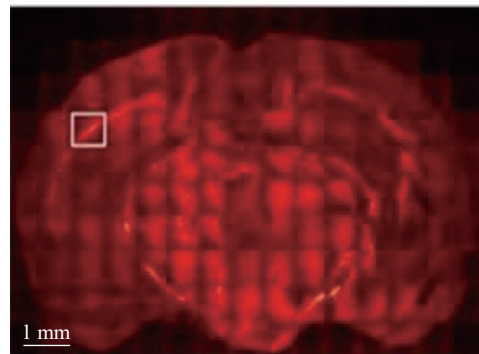


图 14 健康小鼠大脑的 CARS 显微图像^[46]

Fig. 14 CARS microscopy image of a healthy mouse brain^[46]

图 15(彩图见期刊电子版)为 700 $\mu\text{m} \times 700 \mu\text{m}$ 胼胝体及其周围结构的图像。可见, 与相应的 H&E 染色切片相比, CARS 图像中清楚显示了灰质与白质区域, 该结果表明 CARS 显微镜可获得脑组织的微观解剖信息。由于肿瘤的低脂性, 在脂质 CARS 图像中明显出现一个较大的星形细胞瘤, 说明 CARS 能够区分健康和病变脑组织, 如图 16 所示。近距离观察肿瘤边缘的 CARS 图可发现星形细胞瘤浸润周围健康白质与传统组织学图像基本一致。研究表明, 具有高空间分辨率的 CARS 技术具有取代传统脑成像组织病理学的潜力。

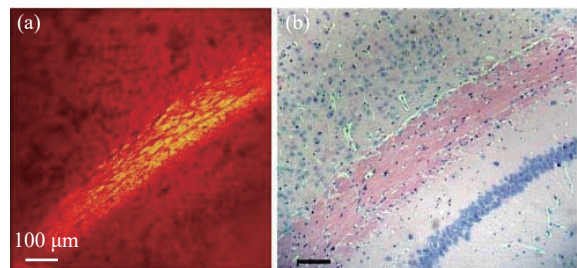


图 15 (a)为图 14 中白色框中的放大图像; (b)为(a)中对应位置处的 H&E 图像^[46]

Fig. 15 (a) The enlarged image of the white rectangle in the Fig. 14; (b) H&E image of the same region in Fig. 15(a)^[46]

上述 CARS 显微成像技术是基于组织内脂质(2845 cm^{-1})和蛋白质(2920 cm^{-1} 和 2960 cm^{-1})信

息进行成像的。为了增加样品信息,2014年,Camp等人^[49]开发了一种宽带 CARS 成像技术,其利用 $500\sim 3500\text{ cm}^{-1}$ 范围内的指纹生物信息对小鼠胶质母细胞瘤进行成像。该系统可用于识别脑肿瘤和周围健康脑组织的边界,如图 17(彩图见期刊电子版)所示。除此之外,还根据脂质、细胞核、红细胞等生物分子的含量绘制了肿瘤组织、健康组织和白质区域。该研究成果为将 CARS 技术广泛应用到临床应用中提供了巨大支持。虽然相较于传统 Raman 技术,CARS 成像技术具有高灵敏度、高分辨率和快速等优势,但是 CARS 系统比较复杂,对激发光脉宽形状等具有较高要求。

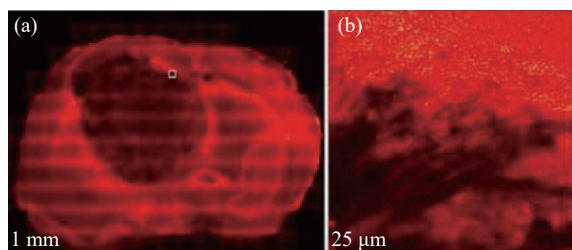


图 16 小鼠脑中星形细胞瘤的 CARS 图像。(a)低分辨率、大视场的 CARS 显微镜图像;(b)为(a)图中矩形区域局部组织的 CARS 图像^[46]

Fig. 16 CARS images of astrocytoma in mouse's brain. (a) Mosaic CARS microscopy image with low-resolution and large field of view; (b) the CARS image of local tissue of the white rectangle in (a)^[46]

相较于 CARS 技术,受激拉曼散射技术(SRS)具有不会造成光谱形变,对特征峰易于解释,无非谐振背景等优势。2008年,Freudiger 等人^[50]在 Science 上发表了一篇具有里程碑意义的论文,首次提出了一种基于 SRS 的三维多光子振动图像技术,其展示了小鼠脑切片胼胝体纤维束的 SRS 图像。图 18(彩图见期刊电子版)为新鲜小鼠 SRS 图像,图 18(a)中清楚地显示了单个神经元,说明 SRS 图像具有 3D 切片和亚细胞分辨率等优势。图 18(b)是厚度约为 1 mm 处的小鼠脑组织的切片成像,说明 SRS 技术可实现脑组织深度成像。进一步地,当 SRS 系统中 $\Delta\omega$ 从 CH_2 拉伸模式的有共振($\Delta\omega=2884\text{ cm}^{-1}$)调节到无共振($\Delta\omega=2780\text{ cm}^{-1}$)模式时,SRS 信号完全消失,而非共振 CARS 背景仍然具有对比度,使得图像解释更加复杂,如图 18(d)所示。该结果表明,SRS 技术具有无非共振背景的优势。

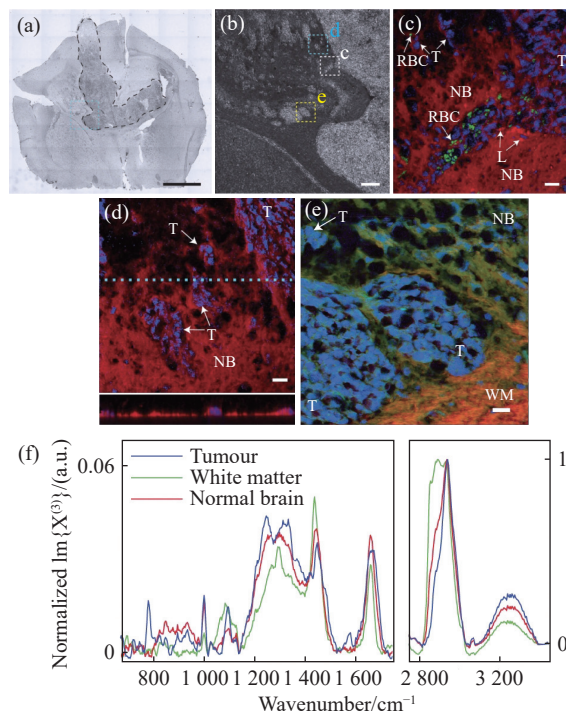


图 17 (a)小鼠脑胶质母细胞瘤的明场图像,其中黑色线为肿瘤边界,青色为感兴趣区域;(b)感光趣区域内的显微图像;(c)肿瘤和正常脑组织的伪彩色图像,蓝色为细胞核、红色为脂质含量、绿色为红细胞;(d)利用细胞核(蓝色)、脂质含量(红色)绘制的 CARS 图像;(e)细胞核(蓝色)、脂质含量(红色)、 $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ 拉伸(绿色)绘制的 CARS 图像,NB 为正常脑组织,T 为肿瘤细胞,WM 为白质;(f)肿瘤、白质和正常组织的 CARS 光谱^[47]

Fig. 17 (a) Bright field image of glioblastoma in mouse brain, with the tumor boundary outlined (black). The cyan indicates a region of interest (ROI); (b) micrograph of ROIs; (c) pseudocolour CARS image of tumor and normal brain tissues, with nuclei highlighted in blue, lipid content in red and red blood cells in green; (d) CARS image with nuclei highlighted in blue and lipid content in red; (e) CARS image with nuclei highlighted in blue, lipid content in red and CH_3 stretch- CH_2 in green, NB: normal brain; T: tumor cells, WM: white matter; (f) normalized CARS of different tissues^[47]

脑胶质瘤的浸润性边界识别是精准切除肿瘤的关键。2015年,Ji 等人^[51]提出一种 SRS 技术用以确认胶质母细胞瘤的浸润性。通过对 22 例患者的新鲜、未处理手术后人脑胶质瘤标本进行检测发现,肿瘤浸润组织的检测结果与 H&E 染色结果几乎完全一致。基于 SRS 图像中的细胞密度、轴突密度和蛋白/脂质比创建了一个分类器,

肿瘤浸润组织的识别灵敏度为 97.5%, 特异性为 98.5%。此外, 无论肿瘤分级或组织学亚型如何, 该分类器都能以大于 99% 的准确率区分肿瘤浸润区和非肿瘤区。该研究提出的无标签成像技术可用于补充现有的神经外科工作流程, 允许对脑组织进行快速和客观表征, 进而可用于临床决策。SRS 在神经胶质瘤手术中能将肿瘤组织与正常组织区分开, 且分辨率可达到细胞量级, 对于浸润性肿瘤边界精准识别具有重要临床意义。然而, SRS 技术的系统比较复杂, 实用性还有待进一步探究。

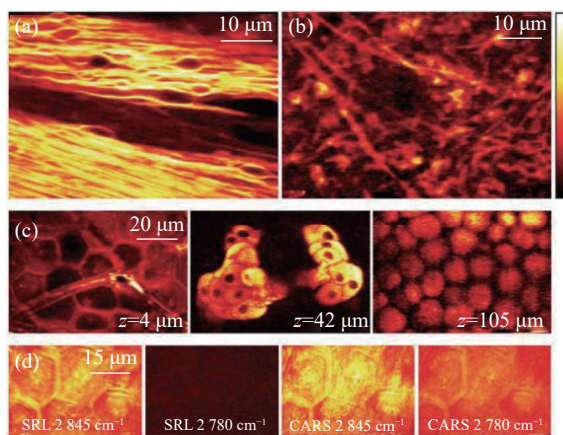


图 18 新鲜小鼠组织的 SRS 图像。(a) 特征峰 2845 cm^{-1} 处小鼠脑胼胝体神经元束中标记出髓鞘中含丰富 CH_2 ; (b) 约 1 mm 厚脑组织切片 CH_2 的 SRS 图像; (c) 3 个独立区域在同一深度处, 小鼠耳皮肤中 CH_2 的 SRS 图像。从左到右依次为: 角质层、皮脂腺和皮下脂肪层; (d) 角质层有无 CH_2 共振的 SRS 和 CARS 图像对比^[47]

Fig. 18 SRS imaging of fresh mouse tissue. (a) The myelin sheath neuron bundles of the corpus callosum in mouse brain is marked with abundant CH_2 at the characteristic peak of 2845 cm^{-1} ; (b) SRS image of CH_2 acquired from a brain tissue slice $\sim 1\text{ mm}$ thick; (c) SRS images of CH_2 in three separate regions at the same depth in mouse ear skin. From left to right: stratum corneum, sebaceous gland, and subcutaneous fat layer; (d) comparison of SRS and CARS images of stratum corneum on and off the CH_2 resonance^[47]

除此之外, SERS 技术也已经被应用于胶质瘤检测中, 以增加肿瘤检测效率和灵敏度。2020 年, Li 等人^[52] 建立了一种以银纳米粒子修饰的银纳米棒 ($\text{AgNPs}@\text{AgNR}$) 作为基底, 用于胶质瘤的识别。结合 PCA, 实现了健康脑组织和不同级别脑胶质瘤组织的快速区分, 结果如图 19 (彩图见

期刊电子版) 所示。Raman 光谱采集系统的激发光波长为 785 nm, 积分时间为 10 s, 激发光功率为 30 mW。

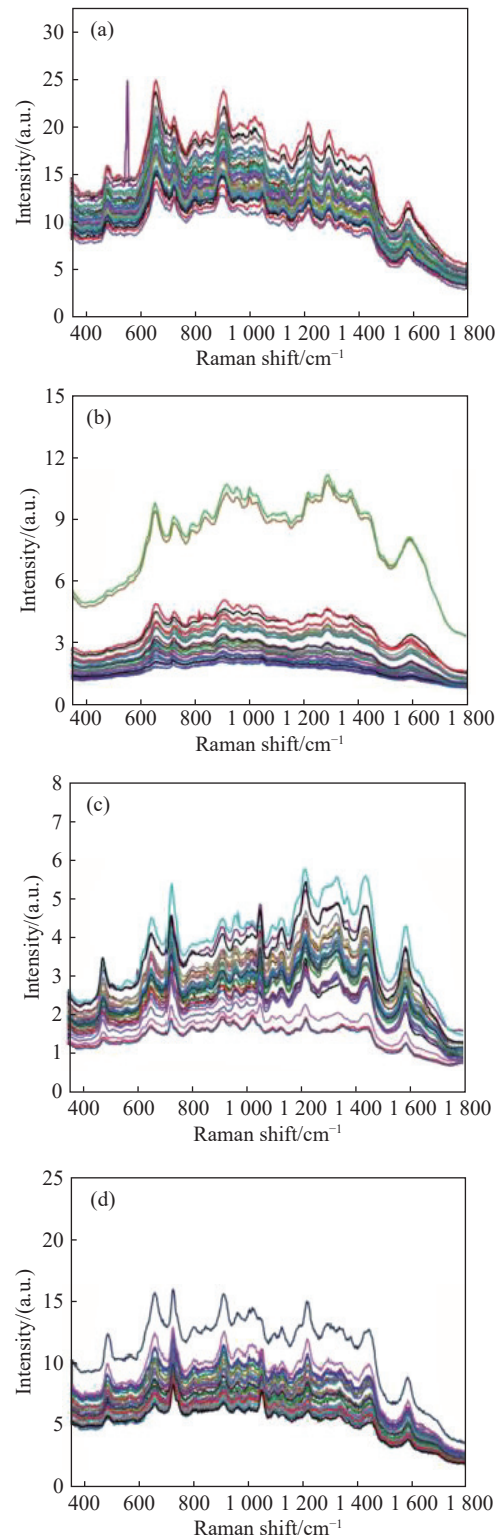


图 19 (a) 健康、(b) II 级、(c) III 级、(d) IV 级胶质瘤组织不同位置的 SERS 光谱^[50]

Fig. 19 SERS spectra of (a) healthy, (b) II grade, (c) III grade, (d) IV grade tissue^[50]

从图 19 可以看出,健康组织和不同级别脑胶质瘤的 SERS 光谱间存在明显差异,主要表现在 653 cm^{-1} 和 754 cm^{-1} 两个特征峰的强度减少。该技术快速、简单、可用于不同级别胶质瘤的快速识别,但 SERS 比较依赖银纳米棒基底,制备工艺比较复杂。

3.2 细胞层面

脑胶质的浸润性是外科医生最大限度切除肿瘤的阻碍。2014 年, Tanahashi 等人^[53] 利用 Raman 光谱评估了弥漫浸润性脑胶质瘤模型中的肿瘤细胞特性。该文献所采用的激发波长为 532 nm , 积分时间为 4 s , 累计次数为 10 次, 激发光功率为 2.25 mW 。光谱的初始采集范围为 $580\sim 1800\text{ cm}^{-1}$ 。将小鼠浸润性脑胶质瘤细胞与正常星形胶质细胞的 Raman 光谱进行对比, 结果如图 20 所示。可以发现, 浸润性胶质瘤细胞中 $950\sim 1000\text{ cm}^{-1}$ 、 1030 cm^{-1} 、 $1050\sim 1100\text{ cm}^{-1}$ 、 $1120\sim 1130\text{ cm}^{-1}$ 、 $1120\sim 1200\text{ cm}^{-1}$ 、 $1200\sim 1300\text{ cm}^{-1}$ 、 $1300\sim 1350\text{ cm}^{-1}$ 和 1450 cm^{-1} 特征峰的 Raman 强度明显高于正常星形胶质细胞。进一步地, 正常细胞和浸润性胶质瘤细胞的区分敏感性和特异性分别为 98.3% 和 75.0% 。该研究结果进一步证明

了 Raman 光谱可用于区分浸润性区域和正常大脑区域。

肿瘤的发展是一个过程, 该过程与各种遗传变化有关, 其中分化状态的改变是肿瘤特征之一。肿瘤的分化状态是肿瘤分类的重要标准, 也是肿瘤侵袭程度的重要指标, 即恶性肿瘤在分化后, 其特性程度逐渐趋向于良性。因此识别肿瘤细胞的分化程度具有重要的诊断意义。2015 年, Barkur 等人^[54] 基于单细胞显微 Raman 光谱技术, 分别检测了分化和未分化大鼠 C6 胶质瘤细胞和人神经母细胞瘤细胞(SK-N-SH)。该系统所采用的激发波波长为 785 nm , 激发光功率为 $\sim 25\text{ mW}$, 光谱分辨率为 $\sim 5.7\text{ cm}^{-1}$ 。如图 21(彩图见期刊电子版)所示, 相较于正常神经干细胞(NSC), 不同细胞系分化和未分化肿瘤细胞的 Raman 光谱间具有明显差异。图 22(a)和 22(b)(彩图见期刊电子版)分别为分化和未分化大鼠 C6 胶质瘤细胞和人神经母细胞瘤的 Raman 强度差异。通过分析可知, 这些差异主要来源于蛋白质的 Raman 强度的显著增加, 以及 DNA/RNA 中 O-P-O 不对称拉伸峰强度的降低。该研究结果表明, SERS 技术可为细胞分化提供一种简单且高效的识别方法。

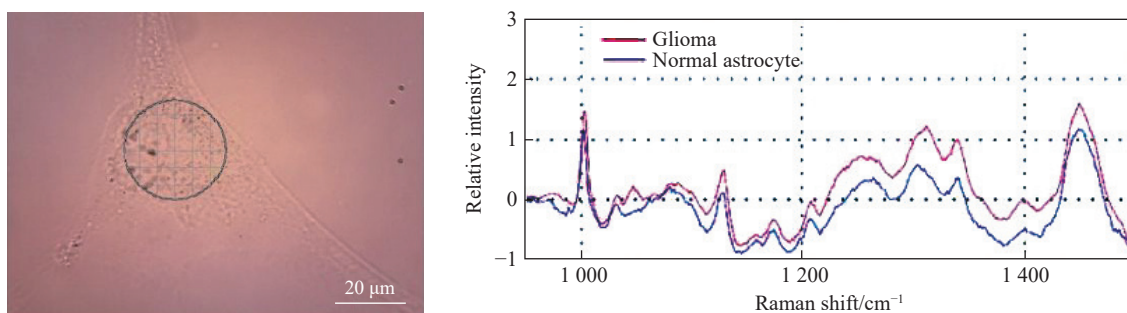


图 20 神经胶质瘤细胞和正常星形胶质细胞中的(a)Raman 光谱测量结果和(b)Raman 光谱之间的差异^[50]

Fig. 20 (a) Measurement results of Raman scattering spectra and (b) the difference in Raman spectra between neuronal glioma cells and normal astrocytes^[50]

2022 年, Nerea 等人^[55] 使用 Raman 光谱研究了 4 名多形性胶质母细胞瘤患者的肿瘤细胞来源。该系统的激发波波长为 532 nm , 积分时间为 30 s , 累计次数为 3 次。每个细胞的拉曼光谱为细胞中 15 个点的平均值。结果表明, 与对照组相比, $1000\sim 1300\text{ cm}^{-1}$ 范围内的 Raman 光谱提供了足够用于识别健康细胞和肿瘤细胞的信息。同时可以得出, 在肿瘤细胞中, 与 DNA/RNA 和细胞色素 C 相关的 Raman 峰值强度增加。据此信息建立 Principal Component Analysis(PCA)—LDA 分

类模型, 区分肿瘤细胞和健康细胞的平均准确率为 92.5% 。

考虑到不同阶段的肿瘤细胞具有不同的侵袭性, 2023 年, Zhao 等人^[56] 结合微流控技术, 制备了一种可实时检测脑胶质瘤细胞侵袭性的 SERS 探针。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种脑胶质瘤的生物标志物, 通过检测脑胶质瘤细胞在侵袭过程中分泌的 VEGF 来量化其侵袭过程。该研究实现了高灵敏度和特异性高的 VEGF 检测, 检测限低

至 3.7 pg/mL。除此之外, 不同类型 Raman 光谱技术也已经被应用到了细胞层面的胶质瘤治疗中, 例如基于 Raman 成像显微技术研究药物治疗诱导的胶质瘤细胞代谢的变化情况。基于 SERS 技术监测光动治疗后活细胞内局部 pH 的变化, 从而研究肿瘤细胞的环境变化^[57]。基于 SRS 技术评估了胶质母细胞瘤中脂肪酸诱导的脂肪毒性^[58]。

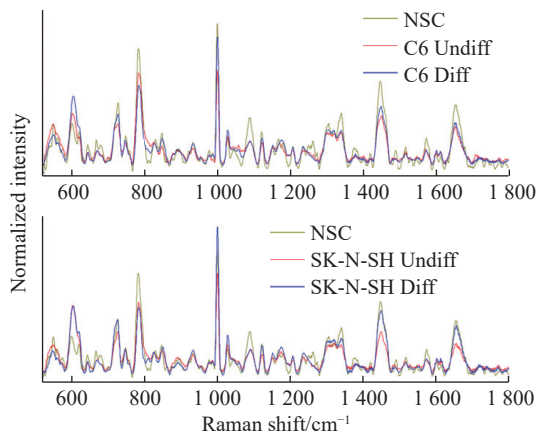


图 21 C6 和 SK-N-SH 细胞系分化、未分化和正常神经细胞的 Raman 光谱^[52]

Fig. 21 Raman spectra of differentiated, undifferentiated C6 and SK-N-SH cells and normal neuronal cells^[52]

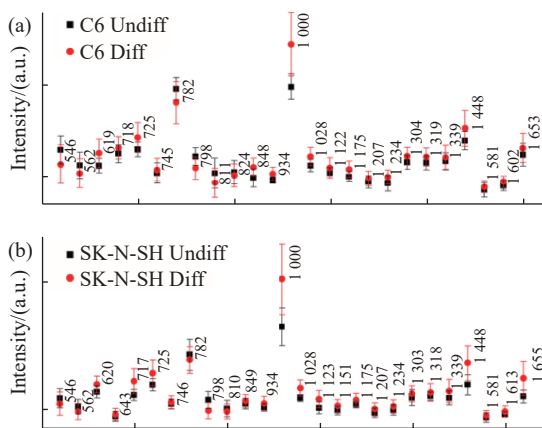


图 22 分化(红色)和未分化(黑色)细胞的 Raman 特征峰的强度差异^[52]

Fig. 22 Difference in marker peak intensities for differentiated and undifferentiated cells. (a) C6 cells; (b) SK-N-SH cells^[52]

3.3 生物标志物层面

随着基因组学、蛋白质组学和代谢组学等技

术的发展, 脑胶质瘤标志物已经得到了越来越多人的关注, 尤其是体液中胶质瘤生物标志物的变化情况。一般来说, 体液中脑胶质瘤分子标志物主要包括循环肿瘤细胞、细胞外囊泡、循环肿瘤核酸、蛋白和代谢物。一般把进入人体外周血的肿瘤细胞称为循环肿瘤细胞, 通过检测循环肿瘤细胞类型和数量的变化趋势, 可为研究脑胶质瘤的形态学、免疫细胞化学表型和分子谱提供重要信息^[59-60]。细胞外囊泡主要由微囊泡和外泌体组成。外泌体几乎可以从所有体液中提取到, 其携带的特定蛋白质, 能够反映其来自哪种明确的细胞类型^[61-62]。在神经中枢系统中, 胶质母细胞瘤细胞外囊泡中 miRNA-301a、核酸变异、miRNA-21 表达水平明显增加。肿瘤细胞释放到体液中的小的 DNA 或 RNA, 被称为血浆游离循环肿瘤 DNA(ctDNA)和循环微 RNA(miRNA)。ctDNA 和 miRNA 相对稳定, 可用于分析循环肿瘤细胞中的遗传肿瘤物质。ctDNA 由凋亡肿瘤细胞脱落的短片段组成, 包含了相应肿瘤的遗传和表观遗传变异。miRNA 是一种短的非编码 RNA, 可以检测早期肿瘤, 确定肿瘤的组织类型、转移的可能性, 治疗效果和生存预后。蛋白质作为人体中最丰富的生物大分子之一, 可通过检测体液中某些蛋白质的表达水平来表征脑胶质瘤。目前主要有血管内皮生长因子、细胞外基质蛋白、基质金属蛋白酶、胶质纤维酸性蛋白、巨噬细胞迁移抑制因子等与肿瘤形成有关的蛋白^[63]。已有研究表明: 在恶性胶质瘤患者脑脊液中, 髓鞘蛋白水平高于 4.0 ng/mL, 术后和化疗后含量下降^[64]。此外, 代谢物与肿瘤中特定代谢相关的激活密切相关, 如血浆中尿嘧啶、精氨酸、乳酸、半胱胺和鸟氨酸可用于区分高级别和低级别脑胶质瘤; 低级别胶质瘤中通常有相对较高浓度的 N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA), 低水平的胆碱(Choline, Cho), 以及缺乏乳酸(Lactic acid, Lac)和脂质^[65-67]; 随着肿瘤浸润率的增加, 肿瘤中 NAA 浓度降低, 而 Cho 和 Cho/NAA 比值增加^[68-69]; 与胶质母细胞瘤相比, 2-羟基戊二酸、 γ -氨基丁酸、肌酐、肌醇、利糖醇等在少突胶质细胞瘤中表现出更高水平。以上结果说明肿瘤代谢物可用于检测不同类型的胶质瘤^[70]。在越来越受关注的分子分型研究方面, 目前公认的脑胶质瘤生物标志物主要包括 IDH1/2 突变、1p 和 19q 染色体缺失、以及

OG-甲基鸟嘌呤-甲基转移酶的甲基化。研究表明, 2-羟基戊二酸通常以 μM 水平存在, 但在 IDH 突变的胶质瘤中其呈数量级增长。IDH1/2 突变会引起 2HG 的积累, 含量是 IDH 野生型肿瘤或健康组织中的 10~100 倍^[71-72]。神经胶质瘤发展过程中的脑代谢紊乱反映在体液成分的变化上, 因此体液中分子标记物的测定对于神经胶质瘤的早期诊断和无创/微创治疗具有巨大应用潜力。

由于生物体液或组织构成复杂, 其含有的可以反映脑胶质瘤特征的生物标志物的浓度较低, 因此目前对于胶质瘤生物标志物的检测大多基于 Raman 增强技术, 以实现高灵敏度检测。表 2 为不同拉曼光谱技术在脑胶质瘤生物标志物检测中的应用。2021 年, Miao 等人^[73] 基于 SERS 技术, 检测了弥漫性内禀脑桥胶质瘤中单碱基突变的循环肿瘤 DNA。该技术通过结合循环肿瘤 DNA 扩增和 SERS 光谱, 能够以较高的灵敏度检测循环肿瘤 DNA, 在混合溶液中的检测下限达 7.9 fM, 在加药血清样品中检测下限达 9.1 fM。进一步地, 该工作能够识别野生型 DNAs 和突变型 DNAs 之间的单碱基错位, 在脑胶质瘤早期临床诊断和医学实验室研究中具有很好的应用价值。胶质瘤是一种对人类危害极大的恶性原发性脑肿瘤。因此, 研究胶质瘤细胞的侵袭性对胶质瘤的诊疗至关重要。2023 年, Zhao 等人^[56] 开发了一种 SERS 结合微流控技术, 通过检测脑胶质瘤细胞在侵袭过程中分泌的血管内皮生成因子, 对侵袭过程进行量化。对血管内皮生成因子的检测下限可达 3.7 pg/mL。除了 SERS 外, 共振 Raman 光谱技术也被用于脑胶质瘤标志物的研究中。2018 年, Zhou 等人^[74] 利用共振 Raman 光谱技术对 21 个人脑样本(对照组、II、III、IV 级脑胶质瘤)进行检

测。结果表明, 在 4 种脑组织中, 与分子振动相关的两个新共振峰 1129 cm^{-1} 和 1338 cm^{-1} 的 Raman 强度均有显著差异。这两个共振增强峰与乳酸和三磷酸腺苷 (Adenosine Triphosphate, ATP) 有关。进一步研究发现, 乳酸和 ATP 的浓度随胶质瘤等级的升高而变化, 恶性程度越高, 乳酸和 ATP 浓度增加的越多, 这说明通过分析乳酸和 ATP 的共振 Raman 光谱可实现脑胶质瘤分级。异常糖基化是癌症中重要的翻译修饰, 在脑胶质瘤的进展中起关键作用, 其与生物体的许多活动过程有关。2023 年, Quesnel 等人^[75] 将共聚焦 Raman 光谱技术与机器学习算法相结合, 对不同级别的脑胶质瘤进行检测。该研究从组织、体液和细胞 3 个水平上检测了脑胶质瘤的异常糖基化。3 种检测水平对较高恶性脑胶质瘤 (III 和 IV 级) 具有较高的识别准确率。该结果表明, 通过检测脑组织和体液中的异常糖基化模式可用于指导脑肿瘤的诊断、预后和治疗, 同时其也是描述脑胶质瘤生物分子进展变化的有效手段。目前生物标志物层面, 大多数均是通过检测标志物在组织和体液中的含量变化, 以监测和评估脑胶质瘤的级别、预后和分子亚型等特性, 但对于生物标志物本身的 Raman 光谱特性涉及的较少。本课题组从理论和实验两方面研究了 γ -氨基丁酸的 THz 光谱与低波数拉曼光谱特性, 结合理论计算结果, 分析了其低频振动归属, 并定量解析了每个特征峰的低频模式^[76]。综上所述, Raman 光谱技术可通过监测组织或体液中生物标志物分子信息含量的变化, 为脑胶质瘤的临床诊断、治疗和预后评估提供生化信息, 但其在体液和组织中的表达机制研究尚少。

表 2 不同拉曼光谱技术在脑胶质瘤生物标志物中的应用

Tab. 2 Application of different Raman spectroscopy techniques in the detection of brain glioma biomarkers

年份	拉曼技术	标志物	光谱范围/ cm^{-1}	参考文献
2021	表面增强拉曼	循环肿瘤DNA	100~1800	[71]
2023	表面增强拉曼	血管内皮生成因子	200~1800	[54]
2018	共振拉曼光谱	乳酸和三磷酸腺苷	500~4000	[72]
2023	共聚焦拉曼光谱	糖基化	400~1800	[73]
2023	自发拉曼光谱	γ -氨基丁酸	0~150	[74]

4 结束语

本文介绍了不同类型的拉曼光谱技术,从组织、细胞和生物标志物3个层面综述了主要脑胶质瘤检测技术的研究现状。虽然目前Raman光谱在脑胶质瘤检测中取得了众多研究成果,但仍然存在许多挑战。基于目前的研究现状,着眼于拉曼光谱技术在当前脑胶质瘤检测中的实际需求,从以下几个方面有望进行技术突破:

(1)脑胶质瘤生物标志物检测是早期脑胶质瘤诊断的有效方法,但目前研究的大多数标志物在其他疾病发生时,其含量也会发生改变,因此还需要进一步扩大研究种类,寻找具有特异性的脑胶质瘤生物标志物。

(2)研究生物标志物的光谱特性,及其在脑胶质瘤细胞和组织中的特异性表达机理,进而为脑胶质瘤临床检测提供物理标志。

(3)由于Raman光谱信号采集时光斑小,可用于肿瘤边界的精准识别,但对于病变体积大的组织,检测时间较长,因此需要与其他肿瘤快速定位技术相结合,同时实现脑胶质瘤的快速定位及边界精准识别。

(4)对于自发辐射Raman光谱技术,由于脑胶质瘤生物样本复杂,其高信噪比的拉曼光谱或成像信号,往往依赖长的积分时间或复杂的数据预处理,因此开发快速且高效的数据处理、分类以及回归算法,可实现术中病灶组织的快速识别,从而有效指导术中肿瘤切除,减少手术时间。

参考文献:

- [1] AGUIAR R P, FALCÃO E T, PASQUALUCCI C A, *et al.*. Use of Raman spectroscopy to evaluate the biochemical composition of normal and tumoral human brain tissues for diagnosis[J]. *Lasers in Medical Science*, 2022, 37(1): 121-133.
- [2] SCHUPPER A J, YONG R L, HADJIPANAYIS C G. The neurosurgeon's armamentarium for gliomas: an update on intraoperative technologies to improve extent of resection[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(2): 236.
- [3] GHINDA D C, WU J S, DUNCAN N W, *et al.*. How much is enough-can resting state fMRI provide a demarcation for neurosurgical resection in glioma?[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2018, 84: 245-261.
- [4] WU L M, XU D G, WANG Y Y, *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.
- [5] CHERKASOVA O, PENG Y, KONNIKOVA M, *et al.*. Diagnosis of glioma molecular markers by terahertz technologies[J]. *Photonics*, 2021, 8(1): 22.
- [6] ZHANG Y, YU H Q, LI Y Q, *et al.*. Raman spectroscopy: a prospective intraoperative visualization technique for gliomas[J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 12: 1086643.
- [7] YOO W S, KIM J H, HAN S M. Multiwavelength Raman characterization of silicon stress near through-silicon vias and its inline monitoring applications[J]. *Journal of Micro/Nanolithography, MEMS, and MOEMS*, 2014, 13(1): 011205.
- [8] SEKAR S K V, MOSCA S, FARINA A, *et al.*. Frequency offset Raman spectroscopy (FORS) for depth probing of diffusive media[J]. *Optics Express*, 2017, 25(5): 4585-4597.
- [9] PUPPELS G J, DE MUL F F M, OTTO C, *et al.*. Studying single living cells and chromosomes by confocal Raman microspectroscopy[J]. *Nature*, 1990, 347(6290): 301-303.
- [10] CUI S SH, ZHANG SH, YUE SH H. Raman spectroscopy and imaging for cancer diagnosis[J]. *Journal of Healthcare Engineering*, 2018, 2018: 8619342.
- [11] RAUWEL E, AL-ARAG S, SALEHI H, *et al.*. Assessing cobalt metal nanoparticles uptake by cancer cells using live Raman spectroscopy[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, 15: 7051-7062.
- [12] ROBERT B. Resonance Raman spectroscopy[J]. *Photosynthesis Research*, 2009, 101(2-3): 147-155.
- [13] HOWARD W F, NELSON W H, SPERRY J F. A resonance Raman method for the rapid detection and identification of bacteria in water[J]. *Applied Spectroscopy*, 1980, 34(1): 72-75.
- [14] HAN Y K, QIANG L, GAO Y K, *et al.*. Large-area surface-enhanced Raman spectroscopy substrate by hybrid porous GaN with Au/Ag for breast cancer miRNA detection[J]. *Applied Surface Science*, 2021, 541: 148456.
- [15] ZHANG J, DONG Y H, ZHU W F, *et al.*. Ultrasensitive detection of circulating tumor DNA of lung cancer via an

- enzymatically amplified SERS-based frequency shift assay[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(20): 18145-18152.
- [16] ANDREI C C, MORAILLON A, LARQUET E, *et al.*. SERS characterization of aggregated and isolated bacteria deposited on silver-based substrates[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2021, 413(5): 1417-1428.
- [17] CHEN H, DAS A, BI L Y, *et al.*. Recent advances in surface-enhanced Raman scattering-based microdevices for point-of-care diagnosis of viruses and bacteria[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(42): 21560-21570.
- [18] JAWORSKA A, FORNASARO S, SERGO V, *et al.*. Potential of surface enhanced Raman spectroscopy (SERS) in therapeutic drug monitoring (TDM). A critical review[J]. *Biosensors*, 2016, 6(3): 47.
- [19] HUNTER R, SOHI A N, KHATOON Z, *et al.*. Optofluidic label-free SERS platform for rapid bacteria detection in serum[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2019, 300: 126907.
- [20] ZHANG B Y, YIN P J, HU Y H, *et al.*. Highly accurate and label-free discrimination of single cancer cell using a plasmonic oxide-based nanoprobe[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2022, 198: 113814.
- [21] DEY P, VAIDEANU A, MOSCA S, *et al.*. Surface enhanced deep Raman detection of cancer tumour through 71 mm of heterogeneous tissue[J]. *Nanotheranostics*, 2022, 6(3): 337-349.
- [22] POTMA E O, DE BOEIJ W P, VAN HAASTERT P J M, *et al.*. Real-time visualization of intracellular hydrodynamics in single living cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(4): 1577-1582.
- [23] STEUWE C, PATEL I I, UL-HASAN M, *et al.*. CARS based label-free assay for assessment of drugs by monitoring lipid droplets in tumour cells[J]. *Journal of Biophotonics*, 2014, 7(11-12): 906-913.
- [24] WANG H W, LANGOHR I M, STUREK M, *et al.*. Imaging and quantitative analysis of atherosclerotic lesions by CARS-based multimodal nonlinear optical microscopy[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2009, 29(9): 1342-1348.
- [25] KISS N, KROLOPP Á, LÓRINCZ K, *et al.*. Stain-free histopathology of basal cell carcinoma by dual vibration resonance frequency CARS microscopy[J]. *Pathology & Oncology Research*, 2018, 24(4): 927-930.
- [26] WEI L, YU Y, SHEN Y H, *et al.*. Vibrational imaging of newly synthesized proteins in live cells by stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(28): 11226-11231.
- [27] OZEKI Y, UMEMURA W, OTSUKA Y, *et al.*. High-speed molecular spectral imaging of tissue with stimulated Raman scattering[J]. *Nature Photonics*, 2012, 6(12): 845-851.
- [28] SAAR B G, FREUDIGER C W, REICHMAN J, *et al.*. Video-rate molecular imaging in vivo with stimulated Raman scattering[J]. *Science*, 2010, 330(6009): 1368-1370.
- [29] FU D, LU F K, ZHANG X, *et al.*. Quantitative chemical imaging with multiplex stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(8): 3623-3626.
- [30] ZHANG R R, KUO J S. Detection of human brain tumor infiltration with quantitative stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Neurosurgery*, 2016, 78(4): N9-N11.
- [31] LU F K, CALLIGARIS D, OLUBIYI O I, *et al.*. Label-free neurosurgical pathology with stimulated Raman imaging[J]. *Cancer Research*, 2016, 76(12): 3451-3462.
- [32] REINECKE D, VON SPRECKELSEN N, MAWRIN C, *et al.*. Novel rapid intraoperative qualitative tumor detection by a residual convolutional neural network using label-free stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2022, 10(1): 109.
- [33] TASHIBU K. Analysis of water content in rat brain using Raman spectroscopy[J]. *No To Shinkei*, 1990, 42(10): 999-1004.
- [34] KOLJENović S, CHOO-SMITH L P, SCHUT T C B, *et al.*. Discriminating vital tumor from necrotic tissue in human glioblastoma tissue samples by Raman spectroscopy[J]. *Laboratory Investigation*, 2002, 82(10): 1265-1277.
- [35] 付荣荣, 鲍甜恬, 田永胜, 等. 基于子成分分解的脑电信号去噪方法比较研究[J]. *计量学报*, 2019, 40(4): 708-713.
FU R R, BAO T T, TIAN Y SH, *et al.*. Comparative study on denoising methods of EEG signals based on subcomponent decomposition[J]. *Acta Metrologica Sinica*, 2019, 40(4): 708-713. (in Chinese).
- [36] KAST R E, AUNER G W, ROSENBLUM M L, *et al.*. Raman molecular imaging of brain frozen tissue sections[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2014, 120(1): 55-62.

- [37] LOUIS D N, OHGAKI H, WIESTLER O D, *et al.*. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. *Acta Neuropathologica*, 2007, 114(2): 97-109.
- [38] BELEITES C, GEIGER K, KIRSCH M, *et al.*. Raman spectroscopic grading of astrocytoma tissues: using soft reference information[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2011, 400(9): 2801-2816.
- [39] UCKERMANN O, YAO W M, JURATLI T A, *et al.*. *IDH1* mutation in human glioma induces chemical alterations that are amenable to optical Raman spectroscopy[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2018, 139(2): 261-268.
- [40] RIVA M, SCIORTINO T, SECOLI R, *et al.*. Glioma biopsies classification using Raman spectroscopy and machine learning models on fresh tissue samples[J]. *Cancers*, 2021, 13(5): 1073.
- [41] UPRETI K, VERMA M, AGRAWAL M, *et al.*. Prediction of mechanical strength by using an artificial neural network and random forest algorithm[J]. *Journal of Nanomaterials*, 2022, 2022: 7791582.
- [42] KIRSCH M, SCHACKERT G, SALZER R, *et al.*. Raman spectroscopic imaging for in vivo detection of cerebral brain metastases[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010, 398(4): 1707-1713.
- [43] JERMYN M, MOK K, MERCIER J, *et al.*. Intraoperative brain cancer detection with Raman spectroscopy in humans[J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(274): 274ra19.
- [44] JERMYN M, DESROCHES J, MERCIER J, *et al.*. Raman spectroscopy detects distant invasive brain cancer cells centimeters beyond MRI capability in humans[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(12): 5129-5137.
- [45] DESROCHES J, LEMOINE É, PINTO M, *et al.*. Development and first in-human use of a Raman spectroscopy guidance system integrated with a brain biopsy needle[J]. *Journal of Biophotonics*, 2019, 12(3): e201800396.
- [46] DESROCHES J, JERMY M, PINTO M, *et al.*. A new method using Raman spectroscopy for *in vivo* targeted brain cancer tissue biopsy[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 1792.
- [47] ZHOU Y, LIU CH H, WU B L, *et al.*. Optical biopsy identification and grading of gliomas using label-free visible resonance Raman spectroscopy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2019, 24(9): 095001.
- [48] EVANS C L, XU X Y, KESARI S, *et al.*. Chemically-selective imaging of brain structures with CARS microscopy[J]. *Optics Express*, 2007, 15(19): 12076-12087.
- [49] CAMP C H JR, LEE Y J, HEDDLESTON J M, *et al.*. High-speed coherent Raman fingerprint imaging of biological tissues[J]. *Nature Photonics*, 2014, 8(8): 627-634.
- [50] FREUDIGER C W, MIN W, SAAR B G, *et al.*. Label-free biomedical imaging with high sensitivity by stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Science*, 2008, 322(5909): 1857-1861.
- [51] JI M B, LEWIS S, CAMELO-PIRAGUA S, *et al.*. Detection of human brain tumor infiltration with quantitative stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(309): 309ra163.
- [52] LI J W, WANG CH D, YAO Y, *et al.*. Label-free discrimination of glioma brain tumors in different stages by surface enhanced Raman scattering[J]. *Talanta*, 2020, 216: 120983.
- [53] TANAHASHI K, NATSUME A, OHKA F, *et al.*. Assessment of tumor cells in a mouse model of diffuse infiltrative glioma by Raman spectroscopy[J]. *BioMed research international*, 2014, 2014: 860241.
- [54] BARKUR S, BANKAPUR A, PRADHAN M, *et al.*. Probing differentiation in cancer cell lines by single-cell micro-Raman spectroscopy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(8): 085001.
- [55] ITURRIOZ-RODRÍGUEZ N, DE PASQUALE D, FIASCHI P, *et al.*. Discrimination of glioma patient-derived cells from healthy astrocytes by exploiting Raman spectroscopy[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2022, 269: 120773.
- [56] ZHAO J, LIU X Y, ZHOU Y, *et al.*. Surface-enhanced Raman scattering technology based on TiO₂/Nb₂C coated microfluidic chip for monitoring glioma cells invasion in real time[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2023, 34(6): 107895.
- [57] LARION M, DOWDY T, RUIZ-RODADO V, *et al.*. Detection of metabolic changes induced via drug treatments in live cancer cells and tissue using Raman imaging microscopy[J]. *Biosensors*, 2018, 9(1): 5.
- [58] YUAN Y H, SHAH N, ALMOHAISIN M I, *et al.*. Assessing fatty acid-induced lipotoxicity and its therapeutic potential in glioblastoma using stimulated Raman microscopy[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 7422.
- [59] ZACHARIAH M A, OLIVEIRA-COSTA J P, CARTER B S, *et al.*. Blood-based biomarkers for the diagnosis and monitoring of gliomas[J]. *Neuro-Oncology*, 2018, 20(9): 1155-1161.
- [60] SILANTYEV A S, FALZONE L, LIBRA M, *et al.*. Current and future trends on diagnosis and prognosis of glioblastoma: from molecular biology to proteomics[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 863.

- [61] SURMAN M, STĘPIEŃ E, HOJA-LUKOWICZ D, *et al.*. Deciphering the role of ectosomes in cancer development and progression: focus on the proteome[J]. *Clinical & Experimental Metastasis*, 2017, 34(3-4): 273-289.
- [62] GOURLAY J, MOROKOFF A P, LUWOR R B, *et al.*. The emergent role of exosomes in glioma[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2017, 35: 13-23.
- [63] MANGANO K, MAZZON E, BASILE M S, *et al.*. Pathogenic role for macrophage migration inhibitory factor in glioblastoma and its targeting with specific inhibitors as novel tailored therapeutic approach[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(25): 17951-17970.
- [64] NAKAGAWA H, YAMADA M, KANAYAMA T, *et al.*. Myelin basic protein in the cerebrospinal fluid of patients with brain tumors[J]. *Neurosurgery*, 1994, 34(5): 825-833.
- [65] KWON H, OH S, JIN X, *et al.*. Cancer metabolomics in basic science perspective[J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2015, 38(3): 372-380.
- [66] ALI J S, AIN N U, NAZ S, *et al.*. Biomarker selection and imaging design in cancer: a link with biochemical pathways for imminent engineering[J]. *Heliyon*, 2020, 6(2): e03340.
- [67] BULIK M, JANCALEK R, VANICEK J, *et al.*. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading[J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2013, 115(2): 146-153.
- [68] STADLBAUER A, GRUBER S, NIMSKY C, *et al.*. Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging[J]. *Radiology*, 2006, 238(3): 958-969.
- [69] FUJITA Y, KOHTA M, SASAYAMA T, *et al.*. Intraoperative 3-T magnetic Resonance spectroscopy for detection of proliferative remnants of glioma[J]. *World Neurosurgery*, 2020, 137: 149-157.
- [70] MÖRÉN L, BERGENHEIM A T, GHASIMI S, *et al.*. Metabolomic screening of tumor tissue and serum in glioma patients reveals diagnostic and prognostic information[J]. *Metabolites*, 2015, 5(3): 502-520.
- [71] KRUCHKO C, GITTLEMAN H, RUHL J, *et al.*. Cancer collection efforts in the United States provide clinically relevant data on all primary brain and other CNS tumors[J]. *Neuro-Oncology Practice*, 2019, 6(5): 330-339.
- [72] DANG L, WHITE D W, GROSS S, *et al.*. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate[J]. *Nature*, 2010, 465(7300): 966-966.
- [73] MIAO X X, FANG Q Q, XIAO X, *et al.*. Integrating cycled enzymatic DNA amplification and surface-enhanced Raman scattering for sensitive detection of circulating tumor DNA[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, 8: 676065.
- [74] ZHOU Y, LIU CH H, WU B L, *et al.*. Invited article: molecular biomarkers characterization for human brain glioma grading using visible resonance Raman spectroscopy[J]. *APL Photonics*, 2018, 3(12): 120802.
- [75] QUESNEL A, COLES N, ANGIONE C, *et al.*. Glycosylation spectral signatures for glioma grade discrimination using Raman spectroscopy[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 174.
- [76] GE M L, WANG Y Y, ZHANG F, *et al.*. Study of low-frequency spectroscopic characteristics of γ -aminobutyric acid with THz and low-wavenumber Raman spectroscopy[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2024, 305: 123550.

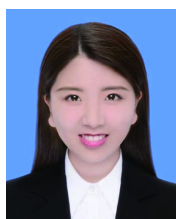
作者简介:



葛梅兰(1991—),女,陕西宝鸡人,博士,主要研究方向为太赫兹-拉曼光谱技术及其在生物学中的应用研究。E-mail: meilange@tju.edu.cn



王与焯(1983—),女,山西朔州人,教授,博士生导师,2009年于天津大学获得博士学位,主要研究方向为太赫兹光子学辐射源技术及其应用。E-mail: yuyewang@tju.edu.cn



李海滨(1998—),女,河北保定人,博士研究生,2020年于长春理工大学获得学士学位,主要研究方向为太赫兹生物学成像研究。E-mail: haibin_li@tju.edu.cn



徐德刚(1974—),男,山东青岛人,教授,博士生导师,2005年于天津大学获得博士学位,主要研究方向为激光与光电子技术、太赫兹技术及激光雷达等。E-mail: xudegang@tju.edu.cn



姚建铨(1939—), 男, 上海人, 中国科学院院士, 1957年毕业于天津大学精密仪器系, 著名激光与非线性光学专家。
E-mail: jqyao@tju.edu.cn

《中国光学(中英文)》征稿启事

《中国光学(中英文)》为双月刊, A4 开本; 刊号: ISSN 2097-1842/CN 22-1431/04; 国内外公开发行人, 邮发代号: 国内 12-140, 国外 BM6782。

- ★ 荷兰 Scopus 数据库
- ★ 美国《乌利希国际期刊指南》
- ★ 美国《化学文献》
- ★ 波兰《哥白尼索引》
- ★ 俄罗斯《文摘杂志》
- ★ 美国工程索引(Ei)数据库
- ★ 美国 ESCI 数据库
- ★ 中国精品科技期刊
- ★ 中国科技核心期刊
- ★ 中国光学学会会刊
- ★ 中国科技论文与引文数据库
- ★ 中国期刊全文数据库
- ★ 万方数字化期刊全文数据库
- ★ 中国科技期刊数据库
- ★ 中国光学期刊网数据库

主要栏目:微纳光学、信息光学、集成光电子、光谱学和光谱仪器、激光技术与应用、光学功能材料、光学设计与工艺、大气与空间光学、光学仪器与测试、综述、前沿动态、产业资讯、科普教学、实验室介绍、自然科学基金项目进展、前沿热点访谈、热点论文等。

发稿类型:学术价值显著、实验数据完整的原创性论文; 研究前景广阔, 具有实用、推广价值的技术报告; 有创新意识, 能够反映当前先进水平的阶段性研究简报; 对当前学科领域的研究热点和前沿问题的专题报告; 以及综合评述国内外光学技术研究现状、发展动态和未来发展趋势的综述性论文。

欢迎投稿、荐稿。

主管单位: 中国科学院

主办单位: 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所

协办单位: 激光与物质相互作用国家重点实验室

编辑出版: 《中国光学(中英文)》编辑部

投稿网址: <http://chineseoptics.net.cn>

邮件地址: chineseoptics@ciomp.ac.cn

联系电话: 0431-84627061

传 真: 0431-84627061

编辑部地址: 长春市东南湖大路 3888 号(130033)