DOI:10.16016/j.1000-5404.201911120

光纤拉曼系统对上皮内瘤变胃黏膜生化结构变化的研究

栾兆辉,覃语思,代剑华,陈 瑶,吴宏博 ,冯晓峰,彭贵勇 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院消化内科内镜中心

[摘要] **目的** 采用光纤拉曼系统观察上皮内瘤变胃黏膜生化结构变化。**方法** 通过光纤拉曼系统对行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)治疗患者术后标本进行拉曼光谱测量,共收集低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia,LGIN)ESD 术后标本 6 例,高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia,HGIN)ESD 术后标本 5 例,拉曼光谱系统测量后共获得符合标准的光谱图像 51 例,包括 LGIN 组织光谱图像 16 例,HGIN 组织光谱图像 15 例,非病变组织光谱图像 20 例,进行数据转换及一系列数据预处理,得到 LGIN、HGIN 和非病变组织的平均拉曼光谱图,分析 3 组图像图形及拉曼峰归属,并进一步分析上皮内瘤变胃黏膜生化结构变化。**结果** LGIN、HGIN 组织较非病变组织在 852 cm^{-1}、891 cm^{-1}、992 cm^{-1}、1 103 cm^{-1}、1 171 cm^{-1}、1 234 cm^{-1}、1 417 cm^{-1}、1 560 cm^{-1}、1 586 cm^{-1} 等特征峰发生同向偏移,且偏移程度与瘤变程度正相关;LGIN 组于 805 cm^{-1}、819 cm^{-1}、1 306 cm^{-1}、1 327 cm^{-1} 处,HGIN 组于 875 cm^{-1}、1 304 cm^{-1}、1 324 cm^{-1} 处观察到特征性拉曼峰,提示随着上皮内瘤变的发生和加重,胃黏膜的生化结构、分子表达发生一定程度改变。**结论** 拉曼光谱图可显示瘤变过程中基因结构发生改变,部分核酸碱基、蛋白质高表达,从而判断与识别胃黏膜不同程度上皮内瘤变。

[关键词] 拉曼光谱;上皮内瘤变;ESD 标本;鉴别

[中图法分类号] R730.23; R730.43; R735.2 [文献标志码] A

Changes of biochemical structure of gastric mucosa with intraepithelial neoplasia by fiber Raman system

LUAN Zhaohui, QIN Yusi, DAI Jianhua, CHEN Yao, WU Hongbo, FENG Xiaofeng, PENG Guiyong Endoscopic Center, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To observe the biochemical structural changes of gastric mucosa with intraepithelial neoplasia by fiber Raman system. **Methods** Postoperative specimens of endoscopic submucosal dissection (ESD)-treated patients were measured to get Raman spectra by fiber Raman spectroscopy system. There were 6 ESD specimens with low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN) and 5 with high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN). A total of 51 sets of standard Raman spectral data were obtained by the fiber Raman system, including 16 sets of low-grade intraepithelial neoplasia tissue data, 15 sets of high-grade intraepithelial neoplasia tissue data, and 20 sets of non-lesional tissue data. After data conversion and a series of data preprocessing steps, the average Raman spectrum was obtained. After analysis of 3 sets of image patterns and Raman peak assignment, further analysis in the changes of biochemical structure of gastric mucosa with intraepithelial neoplasia were carried out. **Results** Compared with non-lesional tissues, peaks at 852 cm^{-1}, 891 cm^{-1}, 992 cm^{-1}, 1 103 cm^{-1}, 1 171 cm^{-1}, 1 234 cm^{-1}, 1 417 cm^{-1}, 1 560 cm^{-1} and 1 586 cm^{-1} shifted to the same direction, and the magnitudes of shift was positively correlated with the severity of tumor transformation. Characteristic Raman peaks were observed at 805 cm^{-1}, 819 cm^{-1}, 1 306 cm^{-1} and 1 327 cm^{-1} in low-grade intraepithelial neoplasia tissues, and 875 cm^{-1}, 1 304 cm^{-1} and 1 324 cm^{-1} in high-grade intraepithelial neoplasia tissues, which suggesting that the biochemical structure and molecular

[通信作者] 彭贵勇, E-mail: pgy63@163.com

expression of gastric mucosa changed with the occurrence and advance of intraepithelial neoplasia. **Conclusion** Raman spectroscopy indicates that the gene structure changes during tumorigenesis, and some nucleic acid bases and proteins are highly expressed. The above changes can be reflected intraepithelial neoplasia of gastric mucosa.

[**Key words**] Raman spectroscopy; intraepithelial neoplasia; endoscopic submucosal dissection specimen; differentiation

Corresponding author: PENG Guiyong, E-mail: pgy63@163.com

胃癌是常见恶性肿瘤之一,严重威胁人类健康。2018年全球胃癌发病率、死亡率分别占恶性肿瘤的第6位(103.3万例)和第3位(78.3万例)[1],其中50%发生于我国。早期胃癌5年生存率较进展期明显增高,达90%左右[2-4],因此,胃癌的早发现、早诊断、早治疗至关重要。胃黏膜癌变经历多个阶段,1988年CORREA[5]提出“正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌(肠型)”的发生模式,2000年WHO肿瘤分类提出“上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IN)”概念[6],并分为低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)与高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)。目前临床上对IN的诊断手段以内镜活检+病理为主,但因内镜下IN与炎性病变相似,存在较大漏诊可能。目前个别研究采用P16、Ki-67等免疫组化检测对宫颈IN的诊断进行探索[7-8],但胃黏膜IN并无相关报道。因此,开发一种快速、准确、无创、经济的诊断手段势在必行。

拉曼效应由印度科学家拉曼(Raman CV)最早发现并发表于Nature杂志[9]。拉曼光谱是物质分子振动对入射光频率产生偏移所得到的非弹性散射光谱。不同组织物质分子含量及构成不同,对应的拉曼光谱呈现不同特征性。胃黏膜瘤变不同阶段的上皮结构与细胞组分的含量、构象会发生不同程度变化,利用拉曼光谱的特点,可以显示IN与正常组织光谱的差异。目前,拉曼光谱作为一种有效的检测手段,已广泛应用于皮肤、口腔、胃、食道、卵巢、前列腺等肿瘤诊断的研究[10-15]。以上研究大多采用活检标本,大块组织测量报道较少,且多对正常与早癌组织进行鉴别,对癌变不同阶段的组织研究较少。本研究采用我们建立的光纤拉曼光谱系统对胃上皮内瘤变内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)切除标本进行检测,分析不同级别上皮内瘤变组织的生化结构变化。

1 资料与方法

1.1 光纤拉曼光谱系统

①近红外半导体激光器:激发波长785 nm;②光纤拉曼探针(EmVision):光纤束长3 m,尼龙保护套包裹,中央为芯径272 μm、0.22 NA的激发光纤,前端连接滤波器,四周为7根芯径300 μm、0.22 NA的收集光纤,后端接滤波器以滤除散射干扰光线);③拉曼成像光谱仪(Andor);④CCD摄像机(Andor);⑤显示器。

1.2 标本收集

共收集上皮内瘤变ESD术后标本11例,均来自陆军军医大学第一附属医院内镜中心行ESD手术治疗患者,病理结果提示6例标本为LGIN,5例标本为HGIN。参与研究的患者均自愿并签署知情同意书,该研究符合人体试验伦理学标准并得到本院伦理委员会的批准(2015年)。

1.3 拉曼光谱采集

胃ESD术后标本,不做任何处理,使用放大内镜观察确定病变范围,立即送至拉曼光谱采集房,设置拉曼光谱仪采谱范围0~2 000 cm^{-1},曝光时间1 s,积分次数10次,CCD温度-80 ℃,电流强度66 mA。将标本置于镀铝反光镜上,先选取放大内镜观察所见确定病变区域组织,根据病变大小选取2~3个点,将光纤探头垂直放置于病变表面部位,785 nm近红外激光从激发光纤通过,经滤波器滤过后垂直照射于组织表面,经组织表面散射后,散射光由收集光纤收集并传回,再次由滤波器滤除散射干扰光线生成拉曼光谱。测量完毕后标记所测点位置,选取下一位点重复该操作;再选取标本边缘非病变组织位置,采用同样方法测量,测量完毕后标记所测点位置。测量完毕后,将标本固定,浸泡于10%中性福尔马林溶液,并送专业病理医师双盲切片行病理检查,得到病理结果后进行复原,排除不符合标准的数据(纳入标准:病变区域标记的测量点病理结果为LGIN或HGIN;边缘区域标记的测量点病理结果为正常非病变组织)。11例标本共采集获得有效拉曼光谱数据51例,其中LGIN16例,HGIN数据15例,非病变数据20例。

1.4 数据处理及分析

因组织自体荧光背景及外界干扰,测得拉曼原始光谱数据信号偏弱,通过Andor SOLIS软件转换文件

格式,利用 Origin Pro 8.0 软件降基线、消除强荧光干扰、快速傅里叶转化(FFT)平滑曲线后得到平均拉曼光谱图(图 1)。观察得到的平均拉曼光谱图,选取突出的拉曼峰,定位其拉曼位移及拉曼位移归属的物质分子,将 3 组数据进行对比分析。

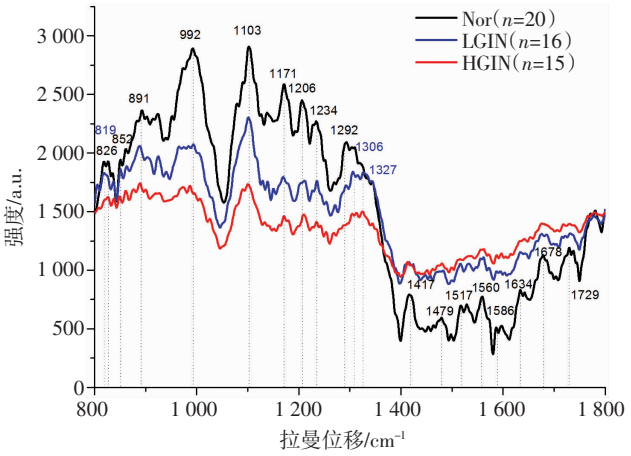


图 1 非病变组织、LGIN 与 HGIN 组织的平均拉曼光谱图

2 结果

2.1 非病变组织、LGIN 与 HGIN 组织的平均拉曼光谱图整体特征

图 1 为 LGIN、HGIN 与非病变组织的平均拉曼光谱图。可以看出,非病变组织平均拉曼光谱图中,在 826 cm^{-1}(酪氨酸)、852 cm^{-1}(脯氨酸、酪氨酸)、891 cm^{-1}(糖类)、992 cm^{-1}、1 103 cm^{-1}(苯丙氨酸)、1 138 cm^{-1}、1 171 cm^{-1}(苯丙氨酸、酪氨酸)、1 206 cm^{-1}(酪氨酸)、1 234 cm^{-1}(酰胺Ⅲ)、1 292 cm^{-1}(胞嘧啶)、1 417 cm^{-1}(醌环)、1 479 cm^{-1}(酰胺Ⅱ)、1 517 cm^{-1}(胡萝卜素)、1 560 cm^{-1}(色氨酸)、1 586 cm^{-1}(苯丙氨酸、羟脯氨酸)、1 634 cm^{-1}(酰胺I)、1 678 cm^{-1}(NADH)、1 729 cm^{-1}(酯类)等拉曼位移处观察到相对明显拉曼峰。LGIN 平均拉曼光谱图中,可在 805 cm^{-1}(基于尿嘧啶的环形呼吸模式),819 cm^{-1}(肿瘤蛋白结构模型)、837 cm^{-1}、851 cm^{-1}、862 cm^{-1}(酪氨酸)、889 cm^{-1}、992 cm^{-1}、1 101 cm^{-1}、1 139 cm^{-1}、1 170 cm^{-1}、1 235 cm^{-1}、1 253 cm^{-1}(C-O4 芳香拉伸)、1 293 cm^{-1}、1 306 cm^{-1}(脂质、胶原)、1 327 cm^{-1}(核酸嘌呤碱基中的 CH3CH2 摆动模式)、1 415 cm^{-1}、1 517 cm^{-1}、1 562 cm^{-1}、1 588 cm^{-1}、1 634 cm^{-1}、1 675 cm^{-1}、1 731 cm^{-1} 观察到相对明显的拉曼峰;而 HGIN 平均拉曼光谱图中,则在 826 cm^{-1}、838 cm^{-1}(胺基的变形振动)、849 cm^{-1}、861 cm^{-1}、875 cm^{-1}(色氨酸)、889 cm^{-1}、987 cm^{-1}、1 101 cm^{-1}、1 171 cm^{-1}、1 209 cm^{-1}、1 235 cm^{-1}、1 253 cm^{-1}(C-O4 芳香拉伸)、1 304 cm^{-1}(脂质、腺嘌呤、胞嘧啶)、1 324 cm^{-1}(DNA 中的嘌呤碱基)、1 413 cm^{-1}、1 562 cm^{-1}、1 588 cm^{-1} 观察到相对明显的拉曼峰,拉曼峰具体物质归属见表 1。

表 1 高、低级别上皮内瘤变及非病变组织拉曼峰物质归属

非病变	LGIN	HGIN	物质归属
	805		基于尿嘧啶的环形呼吸模式
	819		肿瘤蛋白结构模型
826		826	酪氨酸
	837		
		838	胺基的变形振动
852			脯氨酸、酪氨酸
		861	
	862		酪氨酸
		875	色氨酸
	889	889	
891			糖类
	1 101	1 101	
1 103			苯丙氨酸
	1 170		
1 171		1 171	苯丙氨酸、酪氨酸
1 206			酪氨酸
		1 209	
1 234			酰胺Ⅲ
	1 235	1 235	
	1 253	1 253	C-O4 芳香拉伸
1 292			胞嘧啶
	1 293		
		1 304	脂质,腺嘌呤,胞嘧啶
	1 306		脂质、胶原
		1 324	DNA 中的嘌呤碱基
	1 327		核酸嘌呤碱基中的 CH3CH2 摆动模式
		1 413	
	1 415		
1 417			醌环
1 479			酰胺Ⅱ
1 517	1 517		胡萝卜素
1 560			色氨酸
	1 562	1 562	
1 586			苯丙氨酸、羟脯氨酸
	1 588	1 588	
1 634	1 634		酰胺 I
	1 675		
1 678			NADH
1 729			酯类
	1 731		

2.2 各组平均拉曼光谱图像特征比较

从图1可见,3组平均拉曼光谱图像总体走形相似,均呈现“左高右低”态势,即在800~1 350 cm^{-1}区域相对峰强度高于1 350~1 800 cm^{-1}区域,但在细节上有所不同:首先,整体图像非病变组织起伏最大,HGIN组织起伏最小,LGIN居中;其次,在800~1 350 cm^{-1}区域,相对峰强度高低顺序为非病变组织>LGIN组织>HGIN组织,而在1 350~1 800 cm^{-1}区域,峰强高低则恰好相反;最后,非病变组织的拉曼峰最清晰、尖锐,HGIN组织拉曼峰时有融合、平台等不同形态,清晰锐利程度小于非病变组织,LGIN图像则兼有两者的特征,波峰形态有时与HGIN组织相似,有时则与非病变组织相似。提示随着瘤变程度的加重,组织中不同物质分子的含量、基团活性等发生渐进性改变。各组病理复原图见图2,组织病理图见图3。



图2 高级别上皮内瘤变(A)与低级别上皮内瘤变(B)病理复原图

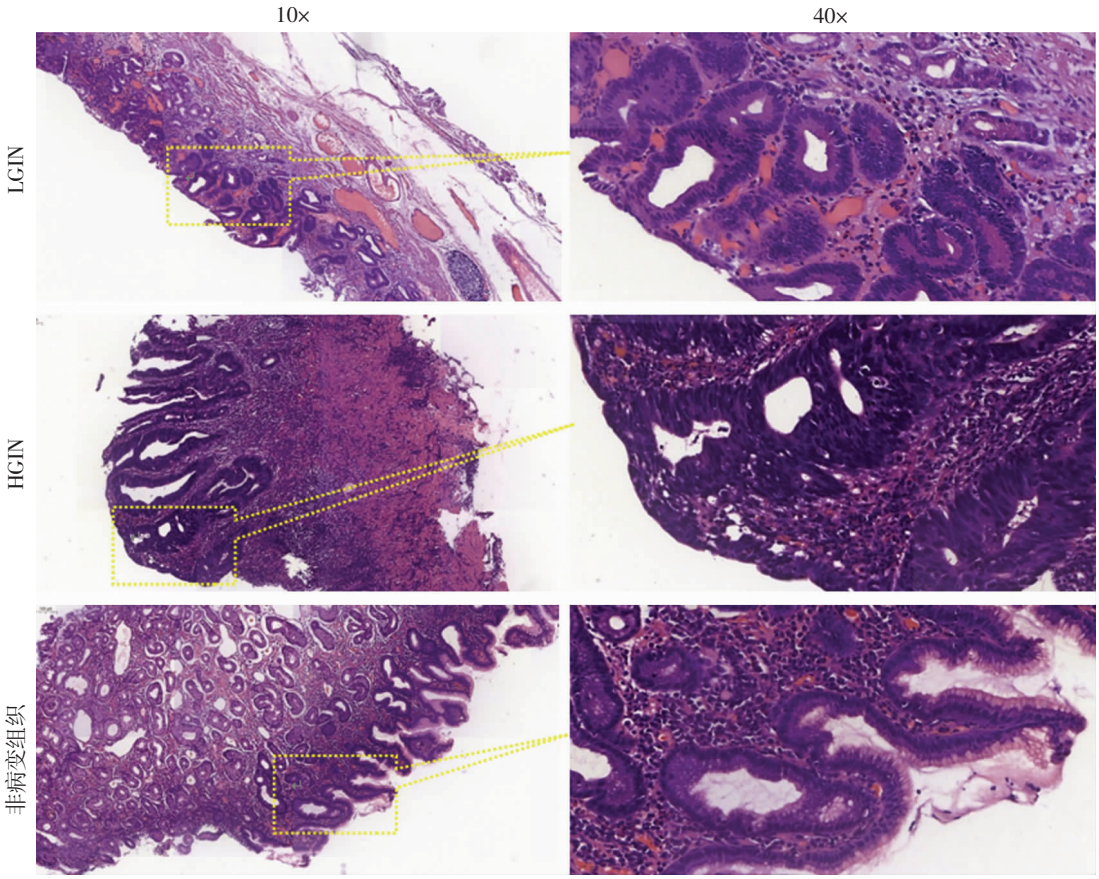


图3 高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变及非病变组织典型病理表现对比

2.3 各组拉曼峰位移形态比较

根据3组数据平均拉曼光谱图观察,并未发现在3组图像中拉曼位移完全相同的拉曼峰,3组光谱图的拉曼峰整体呈渐进性变化,偶有两组图像出现相同或相近波峰:非病变组 852 cm^{-1}(脯氨酸、酪氨酸)、891 cm^{-1}(糖类)、992 cm^{-1}(未知)、1 103 cm^{-1}(苯丙氨酸)、1 171 cm^{-1}(苯丙氨酸、酪氨酸)、1 234 cm^{-1}(酰胺Ⅲ)、1 417 cm^{-1}(醌环)、1 560 cm^{-1}(色氨酸)、1 586 cm^{-1}(苯丙氨酸,羟脯氨酸)处可观察到明显拉曼峰,以上拉曼峰在 LGIN 组中则位于 851 cm^{-1}、889 cm^{-1}、992 cm^{-1}、1 101 cm^{-1}、1 170 cm^{-1}、1 235 cm^{-1}、1 415 cm^{-1}、1 562 cm^{-1}、1 588 cm^{-1} 处,HGIN 波峰位于 849 cm^{-1}、889 cm^{-1}、987 cm^{-1}、1 101 cm^{-1}、1 171 cm^{-1}、1 235 cm^{-1}、1 413 cm^{-1}、1 562 cm^{-1}、1 588 cm^{-1} 处,除个别外,其余各峰的拉曼位移在非病变、LGIN 和 HGIN 组织光谱图中,均呈现渐进性顺序;非病变组织中 1 138 cm^{-1}、1 292 cm^{-1}(胞嘧啶)、1 517 cm^{-1}、1 634 cm^{-1}(酰胺Ⅰ)、1 678 cm^{-1}(NADH)、1 729 cm^{-1}(酯类)处可观察到拉曼峰,在 LGIN 组中,以上拉曼峰则位于 1 139 cm^{-1}、1 293 cm^{-1}、1 517 cm^{-1}、1 634 cm^{-1}、1 675 cm^{-1}、1 731 cm^{-1} 处,而 HGIN 组中,以上拉曼位移处,并未观察到明显波峰;非病变组织中 826 cm^{-1}(酪氨酸)、1 206 cm^{-1}(酪氨酸)处可观察到拉曼峰,在 HGIN 组中,以上拉曼峰则位于 826 cm^{-1}、1 209 cm^{-1} 处,而 LGIN 组中该拉曼位移处,或为平台形状,或较平坦,并未观察到明显波峰;HGIN 组织中 838 cm^{-1}(胺基的变形振动)、861 cm^{-1}、1 253 cm^{-1}(C-O4 芳香拉伸)处可观察到拉曼峰,在 LGIN 组中,以上拉曼峰则位于 837 cm^{-1}、862 cm^{-1}(酪氨酸)、1 253 cm^{-1} 处,而非病变组中,则未在以上拉曼位移处观察到明显波峰;此外,各组均有少量特征性拉曼峰,如非病变组于 1 479 cm^{-1}(酰胺Ⅱ)处观察到拉曼峰,而在 LGIN、HGIN 组中,则可见小平台,波峰不明显;LGIN 组于 805 cm^{-1}(基于尿嘧啶的环形呼吸模式),819 cm^{-1}(肿瘤蛋白结构模型)、1 306 cm^{-1}(脂质、胶原)、1 327 cm^{-1}(核酸嘌呤碱基中的 CH3CH2 摆动模式)处观察到拉曼峰,而在非病变、HGIN 组中,则未见明显波峰;HGIN 组于 875 cm^{-1}(色氨酸)、1 304 cm^{-1}(脂质、腺嘌呤、胞嘧啶)、1 324 cm^{-1}(DNA 中的嘌呤碱基)处观察到拉曼峰,而在非病变、LGIN 组中,未见明显波峰。提示在瘤变过程中,胃黏膜的物质分子结构发生一定程度变化,主要以氨基酸、核酸为主,且该变化随着瘤变程度加重而越加明显。

3 讨论

IN 是指黏膜上皮结构和细胞学上出现异常,包括上皮细胞紊乱、细胞极性丧失、细胞核不规则、深染、核质比例增高及核分裂活性增加等。LGIN 的细胞结构异常变化局限于上皮下半部,而 HGIN 则扩展到上皮上半部乃至全层。2002 年 Vienna 分类(修订案)将可疑浸润性癌及黏膜内癌也明确归于 HGIN[16]。由于 HGIN 的潜在高度恶变性,临床上多采用 ESD 进行治疗;长期随访研究发现,LGIN 患者大部分可发生逆转,只有少部分会继续发展为 HGIN、浸润癌[17-18],故临床及相关指南对 LGIN 的治疗多建议定期内镜活检或内镜下治疗[19-20]。另有对胃镜下活检结果为 LGIN 的患者行 ESD 术治疗后随访,发现术后部分患者病理结果显示为胃癌[21],即内镜下活检手段存在一定漏诊胃癌的可能,目前有学者认为无论是 LGIN 或是 HGIN,发现后均应积极行内镜下切除治疗[22]。综上所述,在早期诊断 IN,尤其是 LGIN,对患者进行积极干预治疗,可以大大降低恶性变风险,极大提高患者预后水平并减轻经济负担。

拉曼光谱针对不同物质分子具有不同的特征性表现,而 LGIN 与 HGIN 结构与细胞学变化程度不同,故对应的拉曼光谱图像存在差异,从图 1 中可以明确观察到这一现象。首先,同非病变组相比,IN 组织“左高右低”态势更不明显,且病变越重,态势越不明显,将 1 350~1 800 cm^{-1} 区域曲线下面积与 800~1 350 cm^{-1} 区域曲线下面积进行相比(相对峰强比),比值越小,考虑正常的可能性越大,而比值越大(越接近于 1),考虑病变的可能性越大,且比值越大,病变程度可能越重;其次,同非病变组光谱中 852 cm^{-1}(脯氨酸、酪氨酸)、891 cm^{-1}(糖类)、1 103 cm^{-1}(苯丙氨酸)、1 171 cm^{-1}(苯丙氨酸、酪氨酸)、1 234 cm^{-1}(酰胺Ⅲ)、1 417 cm^{-1}(醌环)、1 560 cm^{-1}(色氨酸)、1 586 cm^{-1}(苯丙氨酸、羟脯氨酸)等拉曼位移处明显清晰的拉曼峰相比,LGIN 与 HGIN 组中拉曼峰的清晰锐利程度逐渐降低,且对应的拉曼峰出现规律的渐变性位移,即随病变程度加重,3 组图像对应的拉曼峰出现同向(向低波数或是高波数)的位移变化,证明了从非病变到 LGIN 再到 HGIN 组织,随瘤变程度逐渐加重,物质分子层面呈现渐进性的改变。这些改变多以氨基酸为主,考虑因 IN 组织中基因及蛋白表达异常,导致部分蛋白高表达,蛋白质引入了新的基团或周边基团活化使其更加稳定。再次,LGIN 和 HGIN 还存在着特征性拉曼峰:LGIN 组

805 cm^{-1}(基于尿嘧啶的环形呼吸模式),819 cm^{-1}(肿瘤蛋白结构模型)、1 306 cm^{-1}(脂质、胶原)、1 327 cm^{-1}(核酸嘌呤碱基中的 CH3CH2 摆动模式),HGIN 组 875 cm^{-1}(色氨酸)、1 304 cm^{-1}(脂质、腺嘌呤、胞嘧啶)、1 324 cm^{-1}(DNA 中的嘌呤碱基)处特征性拉曼峰,对应的物质为氨基酸和核酸碱基,考虑与 IN 组织瘤变过程中众多基因突变,结构、表达等均发生不同程度改变有关[23-25]。综上所述,同非病变组织相比,IN 组织的拉曼光谱存在以下特点:相对峰强比比值更大,与非病变组织相比,更接近于 1;对应于非病变组织固有的某些物质的拉曼峰(多以氨基酸为主)出现位移变化,并且存在一些非病变组织中不存在或不明显的特征性拉曼峰(多为氨基酸、核酸碱基);整体拉曼峰清晰锐利程度小于非病变组织,某些拉曼峰存在不同程度融合。以上特点越明显,考虑为 IN 的可能性越大,且瘤变的程度可能越严重。

另在非病变组织 992 cm^{-1}、LGIN 组织 992 cm^{-1}、HGIN 组织 987 cm^{-1} 处发现明显拉曼峰,并在 3 组图谱中呈同方向渐进性变化,查阅相关文献,未发现该特征峰明确归属于何种物质的报道,但其余各特征峰表征物质明确,并随瘤变程度加重呈现同方向渐变性偏移,故考虑是否存在某种分子的波峰位于 992 cm^{-1} 附近,LGIN 与 HGIN 组织因瘤变导致波峰较 992 cm^{-1} 处呈不同程度偏移,但目前未被证实;另外,文献报道的研究多采用活检组织进行拉曼光谱测量,而本试验采用 ESD 活检标本,虽然病理结果明确提示切缘阴性,即认为周边为非病变组织,但周边组织距离病变较近,是否可能受瘤变组织侵袭,存在病理诊断无法发现的物质分子改变,导致 992 cm^{-1} 附近特征峰出现,仍需后续试验进一步证实。

胃黏膜从正常到癌前病变再到癌变是一个长期的过程,此过程中细胞结构与物质分子发生着潜移默化的改变,而拉曼光谱针对不同物质分子表达不同特征性图谱这一特点,可以在肿瘤检测与诊断方面发挥巨大作用。本试验通过光纤拉曼系统对非病变组织、LGIN 和 HGIN 组织进行测量并分析,初步证实了 3 组组织的拉曼光谱图像及数据存在可识别的差异,且瘤变程度越重,差异越明显,为利用拉曼光谱准确诊断癌前病变打下了研究基础。下一步试验中,我们将继续收集更多数据,建立诊断模型,并尝试将人工智能与光谱数据相结合,不断完善模型,进而可准确、无创地对胃部癌前病变进行诊断。

参考文献:

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.

[2] OLIVEIRA C, PINHEIRO H, FIGUEIREDO J, *et al*. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): e60-e70. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71016-2.

[3] MCLEAN M H, EL-OMAR E M. Genetics of gastric cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(11): 664-674. DOI:10.1038/nrgastro.2014.143.

[4] CHIU P W. Novel endoscopic therapeutics for early gastric cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(1): 120-125. DOI:10.1016/j.cgh.2013.07.037.

[5] CORREA P. A human model of gastric carcinogenesis[J]. Cancer Res, 1988, 48(13): 3554-3560.

[6] HAMILTON S R, AALTONEN L A. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of digestive system[J]. Gastroenterology, 2000, 121(5): 1258. DOI:10.1016/S0016-5085(01)70019-4.

[7] DA COSTA L B, TRIGLIA R D E M, FRANÇA JUNIOR M C, *et al*. P16(INK)(4a) expression as a potential marker of low-grade cervical intraepithelial neoplasia progression[J]. APMIS, 2015, 123(3): 185-189. DOI:10.1111/apm.12338.

[8] 张岚, 宋一民, 高冬冷, 等. 宫颈上皮内病变组织中人乳头状瘤病毒 L1 壳蛋白与 Langerhans 细胞和 Ki-67 表达的相关性分析[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(5): 372-373. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.05.011.
ZHANG L, SONG Y M, GAO D L, *et al*. Correlation analysis of expression of HPV L1 with Langerhans cell and Ki-67 index in cervical intraepithelial neoplasia[J]. Chin J Pathol, 2018, 47(5): 372-373. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.05.011.

[9] RAMAN C V, KRISHNAN K S. A new type of secondary radiation[J]. Nature, 1928, 121(3048): 501-502.

[10] SHAO X G, PAN J H, WANG Y Q, *et al*. Evaluation of expressed prostatic secretion and serum using surface-enhanced Raman spectroscopy for the noninvasive detection of prostate cancer, a preliminary study[J]. Nanomed Nanotechnol Biol Med, 2017, 13(3): 1051-1059. DOI:10.1016/j.nano.2016.12.001.

[11] LIN K, ZHENG W, LIM C M, *et al*. Real-time *In vivo* diagnosis of nasopharyngeal carcinoma using rapid fiber-optic

Raman spectroscopy[J]. Theranostics, 2017, 7(14): 3517-3526. DOI:10.7150/thno.16359.

[12] LUI H, ZHAO J, MCLEAN D, *et al*. Real-time Raman spectroscopy for *in vivo* skin cancer diagnosis[J]. Cancer Res, 2012, 72(10): 2491-2500. DOI:10.1158/0008-5472.can-11-4061.

[13] BARROSO E M, SMITS R W, BAKKER SCHUT T C, *et al*. Discrimination between oral cancer and healthy tissue based on water content determined by Raman spectroscopy[J]. Anal Chem, 2015, 87(4): 2419-2426. DOI:10.1021/ac504362y.

[14] PARASKEVAIDI M, ASHTON K M, STRINGFELLOW H F, *et al*. Raman spectroscopic techniques to detect ovarian cancer biomarkers in blood plasma[J]. Talanta, 2018, 189: 281-288. DOI:10.1016/j.talanta.2018.06.084.

[15] CHEN Y S, ZHANG Y X, PAN F, *et al*. Breath analysis based on surface-enhanced Raman scattering sensors distinguishes early and advanced gastric cancer patients from healthy persons[J]. ACS Nano, 2016, 10(9): 8169-8179. DOI:10.1021/acsnano.6b01441.

[16] DIXON M F. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited[J]. Gut, 2002, 51(1): 130-131. DOI:10.1136/gut.51.1.130.

[17] YAMADA H, IKEGAMI M, SHIMODA T, *et al*. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia[J]. Endoscopy, 2004, 36(5): 390-396. DOI:10.1055/s-2004-814330.

[18] DE VRIES A C, VAN GRIEKEN N C, LOOMAN C W, *et al*. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands[J]. Gastroenterology, 2008, 134(4): 945-952. DOI:10.1053/j.gastro.2008.01.071.

[19] DINIS-RIBEIRO M, AREIA M, DE VRIES A C, *et al*. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European Helicobacter study group (EHSG), European society of pathology (ESP), and the sociedade portuguesa de endoscopia digestiva (SPED)[J]. Endoscopy, 2012, 44(1): 74-94. DOI:10.1055/s-0031-1291491.

[20] LAGE J, UEDO N, DINIS-RIBEIRO M, *et al*. Surveillance of patients with gastric precancerous conditions[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2016, 30(6): 913-922. DOI:10.1016/j.bpg.2016.09.004.

[21] CHOI C W, KANG D H, KIM H W, *et al*. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric adenomatous polyps: predictive factors for early gastric cancer[J]. Scand J Gastroenterol, 2012, 47(10): 1218-1225. DOI:10.3109/00365521.2012.666674.

[22] PARK S Y, JEON S W, JUNG M K, *et al*. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008, 20(10): 966-970. DOI:10.1097/MEG.0b013e3283013d58.

[23] ZOU X P, ZHANG B, ZHANG X Q, *et al*. Promoter hypermethylation of multiple genes in early gastric adenocarcinoma and precancerous lesions[J]. Hum Pathol, 2009, 40(11): 1534-1542. DOI:10.1016/j.humpath.2009.01.029.

[24] LU X X, YU J L, YING L S, *et al*. Stepwise cumulation of RUNX3 methylation mediated by Helicobacter pylori infection contributes to gastric carcinoma progression[J]. Cancer, 2012, 118(22): 5507-5517. DOI:10.1002/cncr.27604.

[25] FASSAN M, SIMBOLO M, BRIA E, *et al*. High-throughput mutation profiling identifies novel molecular dysregulation in high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancers[J]. Gastric Cancer, 2014, 17(3): 442-449. DOI:10.1007/s10120-013-0315-1.

(**收稿**:2019-11-13;**修回**:2020-01-03)

(编辑 邓强庭)