

## 基于显微共焦拉曼技术对胃癌血清样本诊断的应用研究\*

栾艺<sup>1</sup>, 张阳<sup>2#</sup>, 府伟灵<sup>2</sup>, 陈斌鸿<sup>1</sup>, 潘宣丞<sup>2</sup>, 刘伟<sup>2</sup>, 黄姣祺<sup>2</sup>, 李炜焯<sup>1△</sup>

(1. 中山大学附属佛山医院检验科, 广东佛山 528000; 2. 陆军军医大学西南医院检验科, 重庆 400038)

**摘要:**目的 探讨显微共焦拉曼光谱技术在胃癌(GC)诊断中的应用价值。方法 本研究一共入组 111 份血清样本, 其中 38 例经病理学确诊的 GC 患者, 33 例胃良性病患者, 40 例体检健康者的血清; 利用 XploRA PLUS 型全自动显微共焦拉曼系统分析不同血清拉曼光谱的特征, 采用主成分分析(PCA)、正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)、分层聚类分析(HCA)等方法进行统计学处理。结果 受试样本可以检测到重复性较好的 8 个峰, 分别于 1 003、1 155、1 446、1 517、1 655、2 873、2 932、3 059/cm 位移处, 且平均拉曼光谱峰值的强弱存在差异。利用 OPLS-DA 统计方法得到该模型的  $R_2 X(\text{cum})=0.988$ ,  $R_2 Y(\text{cum})=0.749$ , 可预测性  $Q(\text{cum})=0.642$ 。基于 OPLS-DA 的 AUC 分别为 0.996、0.999、0.997, HCA 结果显示聚类 GC、胃部良性病、健康者的正确率分别为 97.37%、87.88%、100%。结论 基于显微共焦拉曼技术联合 OPLS-DA 统计方法, 对 GC、胃良性病及健康人的血清样本可做鉴别区分, 该技术有望成为 GC 辅助诊断的新方法。

**关键词:**拉曼光谱; 胃癌; 血清; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.09.006

中图法分类号:O657.35,R735.2

文章编号:1673-4130(2019)09-1045-05

文献标识码:A

## Diagnosis of gastric cancer serum samples based on microscopic confocal Raman technique\*

LUAN Yi<sup>1</sup>, ZHANG Yang<sup>2#</sup>, FU Weiling<sup>2</sup>, CHEN Binhong<sup>1</sup>, PAN xuancheng<sup>2</sup>,LIU Wei<sup>2</sup>, HUANG Jiaoqi<sup>2</sup>, LI Weixuan<sup>1△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Foshan,

Foshan, Guangdong 528000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Southwest Hospital,

Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract: Objective** To discuss the application value of microscopic confocal Raman spectroscopy in the diagnosis of gastric cancer (GC). **Methods** A total of 111 serum samples were enrolled in the study, including 38 patients with pathologically confirmed GC, 33 patients with benign gastric diseases, and 40 patients with healthy blood samples. XploRA PLUS automatic microscopic confocal Raman system was used to analyze the characteristics of different serum Raman spectra, principal component analysis (PCA), orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA), and layering methods such as Hierarchical Cluster Analysis (HCA) were used for statistical processing. **Results** 8 peaks with good repeatability were detected in the samples, respectively, at the displacements of 1 003, 1 155, 1 446, 1 517, 1 655, 2 873, 2 932, 3 059/cm, and the peak of the average Raman spectrum was different. By using the OPLS-DA statistical method, the model was obtained with  $R_2 X(\text{cum})=0.988$ ,  $R_2 Y(\text{cum})=0.749$ , and predictability  $Q(\text{cum})=0.642$ . The AUC based on OPLS-DA was 0.996, 0.999, and 0.997, respectively. The HCA results showed that the correct rates of clustering GC, benign gastric diseases, and healthy people were 97.37%, 87.88%, and 100%, respectively. **Conclusion** Based on microscopic confocal Raman technique combined with OPLS-DA statistical method, serum samples from GC, benign gastric diseases and healthy people can be differentiated. This technology is expected to become a new method for GC's diagnosis.

\* 基金项目:国家重点基础研究发展计划 973 项目(2015CB755400, 子课题 2015CB755402); 国家重点研发计划“精准医学研究”项目(2017YFC0909902); 佛山市医学类科技攻关项目(2016AB002161)。

作者简介:栾艺,女,在读硕士研究生,主要从事光谱学在生物医药方向应用方面的研究。△ 通信作者, E-mail:lw21cn@163.com;

# 共同第一作者:张阳,女,主管技师,主要从事光谱学在生物医药方向应用方面的研究。

本文引用格式:栾艺,张阳,府伟灵,等. 基于显微共焦拉曼技术对胃癌血清样本诊断的应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(9): 1045-1048.

**Key words:** raman spectroscopy; stomach neoplasm; serum; diagnosis

胃癌(GC)是人类常见的恶性肿瘤,居世界肿瘤发病率的第5位(5.7%),病死率的第3位(8.2%),严重威胁人类健康。胃癌的发病和病死率在不同国家或地区有很大差异,根据我国肿瘤登记中心(中国医学科学院肿瘤医院)公开数据表明,我国胃癌发病例数仅次于肺癌,位列第2,病死率位列第3(仅次于肺癌、肝癌),5年总体生存率仅为23.6%<sup>[1-3]</sup>。胃癌的诊断手段主要包括病理和影像学检查,用于其定性、定位和分期诊断。内镜活检组织病理学诊断是胃癌确诊和治疗的依据<sup>[4]</sup>,但其仍存在一定的局限性,包括经济花销、设备要求、取材(量少,范围局限)、病理读片受主观影响大等问题,且属于有创操作。因此,寻找快捷、简便、精准的胃癌诊断方法具有重要意义。

光谱技术的出现为胃癌的早期诊断提供了新的、可能的方法。拉曼光谱是以印度物理学家拉曼命名的散射光谱。利用不同物质对入射光产生频率不同的非弹性散射现象原理,可以反映样本所含物质的种类和含量的差异<sup>[5]</sup>。人类的血清成分复杂,但都有蛋白、多肽、脂肪、碳水化合物等,这些物质有其特征的光谱图形。有学者在肿瘤方面如肺癌、卵巢癌、结直肠癌等进行了研究,证明了肿瘤患者与对照组的血清拉曼光谱存在差异<sup>[6-8]</sup>。刘燕玲<sup>[9]</sup>,冯尚源等<sup>[10]</sup>先后对胃癌血清样本进行了检测,但都采用了SERS的方式。目前,较少有研究采用无标记无增强、直接检测的方法,同时对胃癌、胃部良性疾病(主要指需要与胃癌相鉴别诊断的胃部良性疾病)、健康者的血清样本进行诊断区分。本研究着眼于上述3组样本的光谱探测及多元变量统计分析,比对3组样本光谱间的差异,为显微拉曼技术实现快速诊断胃癌提供实验基础,探讨其在胃癌诊断中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

**1.1.1 纳入及排除标准** (1)GC患者:①经组织病理学首次确诊为胃癌的患者;②样本采集前患者未进行任何治疗(如:放、化疗,生物治疗等);③无合并全身其他系统肿瘤;④无其他胃肠道疾病;⑤无心、肝、肾等其他器官功能障碍;(2)胃部良性病患者:①胃息肉、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎等经内镜病理确诊;②无恶性肿瘤病史;③无心、肝、肾等其他器官功能障碍者;(3)体检健康者:①无恶性肿瘤病史;②无心、肝、肾等其他器官功能障碍者。本研究符合人体试验伦理学标准,获得医院伦理委员会的批准。所有受试者均签署知情同意书。

**1.1.2 基本信息** 收集2016年10月至2018年10

月在中山大学附属佛山市第一人民医院(下称本院)就诊的经病理学检查确诊的GC患者共38例,男22例,女16例,平均(61.47±1.49)岁,其中高分化腺癌男1例、女0例,中分化腺癌男5例、女1例,低分化腺癌男10例、女14例,印戒细胞癌男1例、女0例,未记录男5例、女1例;胃部良性病患者33例男21例、女12例,平均(60.58±2.22)岁,其中慢性萎缩性胃炎男10例、女8例,胃息肉男9例、女4例,胃溃疡男2例、女0例;体检健康者40例,男21例、女19例,平均(59.97±3.01)岁。各组年龄和性别构成比差异无统计学意义。营养状态方面,入组时均选择本院病案系统中记录为“良好”或“中等”者。

**1.2 仪器与设备** 采用XploRA PLUS型全自动显微共焦拉曼系统(法国HORIBA公司)。

**1.2.1 显微拉曼光谱仪工作原理** 由激光器发出高偏振光,通过滤光片滤去杂光,然后照在样本上,散射光由会聚镜收集,通过透镜聚焦到单色器入射狭缝处,色散后的单色光聚焦到光电倍增管,再经过锁定放大器等放大、处理、记录,最终得到样品的拉曼光谱图。

**1.2.2 实验仪器参数设置** 激发光源波长为532 nm,功率为55 mV,入射、出射狭缝宽度为0.2 mm。选用100倍物镜,25%的激光功率,积分时间30 s,取谱区间为800~3 200/cm。检测前采用硅片(可见520/cm处振动峰)对仪器进行校准。

### 1.3 方法

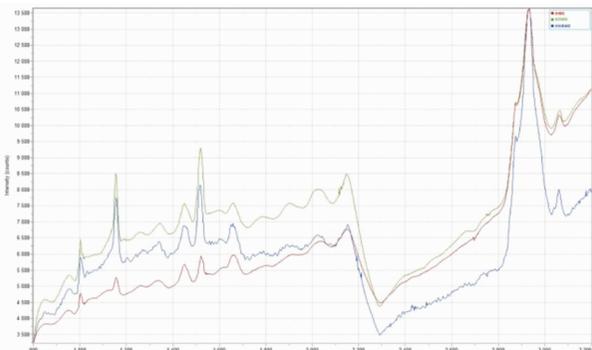
**1.3.1 样本采集和处理** 所有入组者取3 mL空腹静脉血,不加抗凝剂,离心3 500 r/min,离心10 min后取上清0.5 mL于冻存管中,-80℃保存待测。当收集完成所有样本后,将其从-80℃冰箱一并取出,室温下自然解冻,每个样本取2.5 μL在透明玻片上点样,在室温25℃下自然晾干后上机检测。每个样品检测不同位置的3条光谱,实验均在暗室中由同一人操作完成。

**1.3.2 光谱数据处理与统计学处理** 使用仪器配套软件LabSpec6对采集的谱线进行基线校正、去荧光、降噪等处理,以获得较为理想的血清拉曼光谱信号。在800~3 200/cm范围对每条谱线进行归一化处理,最后将同一样本不同位置的3条光谱取平均值纳入分析。使用SIMCA-P多元变量统计分析软件,对得到的光谱数据进行主成分分析(PCA),及正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)。

## 2 结果

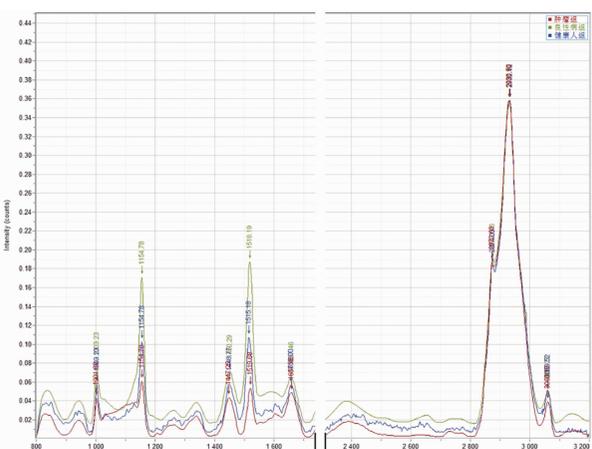
**2.1 3组血清样本的拉曼光谱及其归属** 该试验使用显微共焦拉曼光谱仪检测3组血清样本获得的拉

曼光谱(平均值)如图 1、2 所示,可以检测到重复性较好的 8 个峰,分别于 1 003、1 155、1 446、1 517、1 655、2 873、2 932、3 059/cm 位移处,查阅文献[11]暂定归属如表 2。健康者和良性病组在 800~1 800/cm 之间具有相对较强的 C-C 呼吸环对称伸缩、C=O 伸缩振动以及较多的含有糖苷扭转角、酰胺 II、酰胺 I α-螺旋等结构,而肿瘤组相对较弱;2 400~3 200/cm 之间峰强则大致相等。分析可知,3 组之间的差异主要为以糖苷键变化为代表的核酸,以酰胺 I α-螺旋、酰胺 II 为代表的氨基酸、蛋白质,以及发生了 C=O 伸缩振动变化的脂质。



注:横坐标为拉曼位移,纵坐标为光谱强度。红色代表胃癌组所有样本的平均值,绿色代表胃良性病所有样本的平均值,蓝色代表健康组所有样本的平均值(彩图见电子版)

图 1 未经归一化处理的原始数据



注:横坐标为拉曼位移,纵坐标为光谱强度。红色代表胃癌组所有样本的平均值,绿色代表胃良性病所有样本的平均值,蓝色代表健康组所有样本的平均值(彩图见电子版)

图 2 归一化后血清拉曼光谱图

**2.2 多元变量统计分析** 为了进一步探索 3 组之间的差异,本文采用了多元统计分析的方法,如 PCA、OPLS-DA。经无监督二维 PCA 统计分析结果显示(图 3),该模型显示第一主成分(PC1)=0.492,第二主成分(PC2)=0.256,健康组与肿瘤组、良性病组之间得到了很好的区分,但肿瘤组与良性病组在二维平面的投射点存在部分交叉。继而采用有监督的模式识别方法,即 OPLS-DA 对 3 组样本再次进行分析。

与无监督 PCA 相比,OPLS-DA 能够将组间差异放大,并得到更好的分类效果。OPLS-DA 分析结果显示(图 4),3 组之间的分离较明显,其中预测主成分与正交主成分对 X 变量的累计解释度  $R^2_X(\text{cum}) = 0.988$ ,对 Y 变量的累计解释度  $R^2_Y(\text{cum}) = 0.749$ ,模型的可预测性  $Q(\text{cum}) = 0.642$ 。OPLS-DA 置换检验(图 5)说明模型可靠,没有出现过度拟合现象。

表 2 拉曼光谱峰位的暂定归属

拉曼位移(cm)	化学基团及振动模式	物质归属
1 003	C-C 呼吸环对称伸缩	苯丙氨酸、蛋白质
1 155	C=O 伸缩振动	脂质
1 446	糖苷扭转角	核酸
1 517	酰胺 II	氨基酸
1 655	酰胺 I α-螺旋	蛋白质
2 873	C-H 伸缩振动	氨基酸/氨基酸卤化物、蛋白质
2 932	C-H 伸缩振动	氨基酸/氨基酸卤化物、蛋白质
3 059	NH3+非对称拉伸	氨基酸

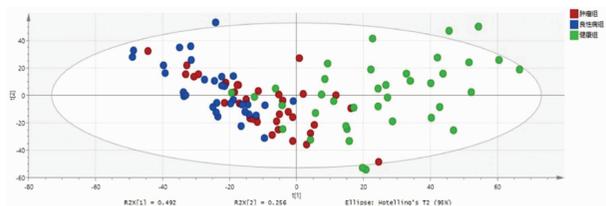


图 3 二维 PCA 结果

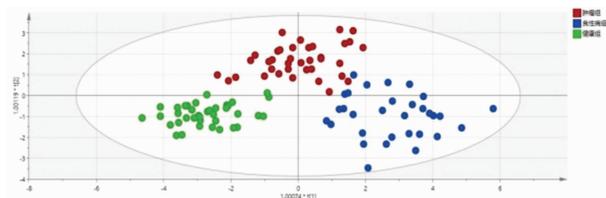


图 4 OPLS-DA 模型结果

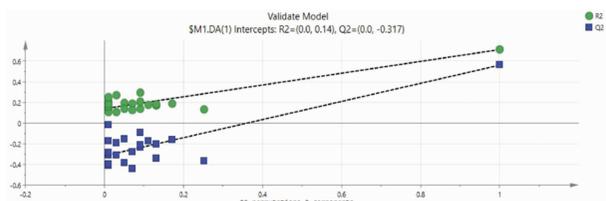
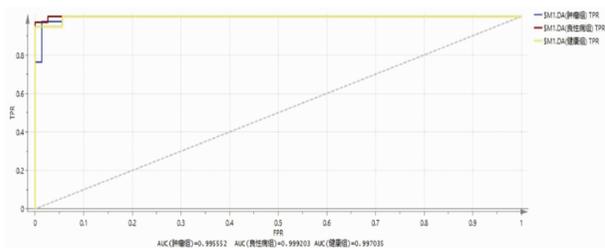


图 5 OPLS-DA 模型置换检验结果

为了进一步评估 OPLS-DA 模型的性能,笔者绘制了 ROC 曲线(图 6),肿瘤组、良性病组、健康者组的 AUC 分别为 0.996、0.999、0.997。

**2.3 聚类分析** HCA 是根据研究对象特征对研究对象进行分类的一种方法,把性质相近的个体归为一类,使同一类中的个体都具有高度的同质性,不同类之间的个体具有高度的异质性。在上述 OPLS-DA 模式下进行 HCA,结果见图 7,经计算,纳入 HCA 的样本中(109 例),聚类胃癌、胃部良性病、健康者的正确

率分别为 97.37%、87.88%、100%，聚类效果较好。



注：胃癌(蓝)、胃部良性病(红)、体检健康者(黄)3组受试样本进行 OPLS-DA 后的 ROC 曲线，对应的 AUC 值分别为 0.996、0.999、0.997(彩图见电子版)

图 6 基于 OPLS-DA 模型的 ROC 曲线

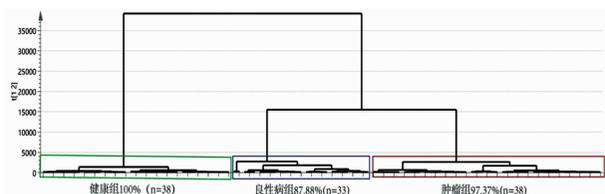


图 7 聚类分析结果

### 3 讨论

显微共焦拉曼技术是将共聚焦光学显微技术与拉曼光谱技术结合起来，通过显微观察对待测样本进行预先的分析、质控。该试验选用的 XploRA PLUS 型拉曼光谱仪就是基于上述原理的检测平台，其优点在于可以有效防止杂质信号产生的背景噪声干扰从而降低背景信号的强度，通过显微镜选择操作者所感兴趣样本的任意部位，通过共聚焦系统调节聚焦深度，实现对不同深度的物质结构的分析。血清是血液中的无形成分，为血浆去除纤维蛋白原后的物质。其基本成分是水，溶有蛋白、核酸、糖类、脂质等生物大分子，以及各类代谢产物。这些物质的含量或结构会在机体疾病的发生、发展过程中产生一系列变化。然而，构成拉曼光谱在生物大分子检测指纹区的主要物质也正是这些在疾病中变化的核酸、蛋白质、脂质等，这就使得临床上使用拉曼光谱技术检测血清样本实现疾病诊断成为可能。

胃癌的早期诊断和治疗对改善患者预后，提高患者生存率有重要意义。诊断胃癌现有的技术手段，虽能够较好地服务临床诊疗工作，但也存在诸多问题<sup>[12]</sup>，而今光谱技术的发展为胃癌的早期诊断提供了新的、可能的方法。以往利用拉曼光谱诊断胃癌的研究已有部分相关报道<sup>[13-14]</sup>，研究者多采用胃癌组织样本为研究对象，少部分使用血清者则多采用在样本中混入银溶胶等方式对拉曼光学信号进行放大(SERS)。而本文在前期条件摸索中发现，即使不用 SERS 等方法，将血清样本直接点样于玻片上，也能够获得重现性较好的光谱图像，这可能与显微共焦拉曼技术的不断革新、优化有关。另外，以往报道中，拉

曼光谱对于胃癌血清样本的检测范围多集中于指纹区(800~1 800/cm)，本文的研究将其拓展到高波数区(2 800~3 200/cm)。周学谦等<sup>[15]</sup>曾在该范围内对胃癌组织样本进行检测，与本文的胃癌血清样本在 1 003、2 932/cm 位移处报道的峰位相同。使用本文中所述方法可以检测到健康组和良性病组在 800~1 800/cm 之间具有相对较强的 C-C 呼吸环对称伸缩、C=O 伸缩振动以及较多的含有糖苷扭转角、酰胺 II、酰胺 I α-螺旋等结构，而肿瘤组相对较弱，这些峰谱分别归属于苯丙氨酸、蛋白质、脂质，说明 GC 患者血清中的氨基酸、蛋白等较低，这可能与恶性肿瘤生长代谢旺盛，对机体营养物质消耗加快所致；相反，胃良性患者上述成分不降反增，或与机体的炎性应答有关。

本研究一共入组 111 份血清样本，利用 XploRA PLUS 型光谱仪可完整的获取 111 组光谱数据(每组 3 条)，检测方法快速、简便。导入 SIMCA-P 统计软件做 PCA 后，剔除 2 例异常数据，最终 109 组光谱数据纳入分析。研究显示，受试样本可以检测到重复性较好的 8 个峰，分别于 1 003、1 155、1 446、1 517、1 655、2 873、2 932、3 059/cm 位移处，且平均拉曼光谱峰值的强弱存在差异。显微共焦拉曼联合 OPLS-DA 统计方法可以对 GC、胃部良性病、健康者进行鉴别、区分，该技术在胃癌诊断中具有一定的可行性。但由于血清成分复杂，对于获得的光谱图像逐一精准归属具有一定困难，且不排除混合物之间的拉曼峰存在融合、干扰等，下一步本研究将在扩大样本量的同时，引入拉曼标签，尝试对血清中某些特定成分进行定性、定量检测。

### 4 结论

随着对拉曼技术的深入研究，其有望成为 GC 辅助诊断的新方法。

### 参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 40(1): 1-8.
- [2] 常敏,张久聪,周琴,等. 胃癌流行病学研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(9): 966-969.
- [3] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南 2018. V1[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [5] REIPA V. Infrared and Raman spectroscopy characterization of biological products[J]. Dev Biol (Basel), 2005, 122: 85-91.
- [6] 王虹,张少鸿. 血清激光拉曼光谱在非小细胞肺癌分期中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2017(22): 5626-5628.
- [7] 叶慧帆,王艳云,刘力山,等. 卵巢癌患(下转第 1052 页)

显示:自体组的 TLR2 及 TLR4 的含量均低于异体组。以上结果说明术中回收式自体输血能够增强 T 细胞与 NK 细胞介导的机体免疫应答反应,同时抑制了 TLR2 及 TLR4 受体所介导的炎性反应。

输血过程会导致机体炎性反应的发生,免疫细胞的 TLR2 与 TLR4 受体参与了 NF-κB 信号通路的激活,NF-κB 信号通路激活后通过一系列反应会使下游的 sCD40L、CINC-1、TNF-α 与 IL6 等炎性反应分子表达量增加,从而使机体的炎性反应发生<sup>[15-16]</sup>。本次研究结果显示 A 组 sCD40L、CINC-1、TNF-α 与 IL6 等炎性反应分子表达量均低于 B 组,结果显示差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),结果说明:术中回收式 A 组的免疫炎症因子表达量低于 B 组,机体的炎性反应程度低。

#### 4 结 论

术中回收式自体输血对人工全膝关节置换术患者凝血功能无显著影响,而且能够增强 T 细胞与 NK 细胞介导的机体免疫应答反应,同时抑制了 TLR2 及 TLR4 受体所介导的炎性反应,值得临床进一步研究推广应用。

#### 参考文献

[1] HONG K H, PAN J K, XIE H, et al. Autologous blood transfusion drainage compared with no drainage in total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic review [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(6): 2321-2327.

[2] PAWASKAR A, SALUNKE A A, KEKATPURE A A, et al. Do autologous blood transfusion systems reduce allogeneic blood transfusion in total knee arthroplasty [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25(9): 2957-2966.

[3] 周俊,张艳春. 自体输血的应用探索与创新[J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(3): 231-234.

[4] 黄菲,吴昊,罗阳,等. 自体输血方式的比较和自体成分血输注的研究进展[J]. *临床输血与检验*, 2016, 18(2): 193-

196.

[5] 容晓莹,郭向阳,曾鸿,等. 术中回收式自体输血在产科患者中的应用[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(1): 94-98.

[6] 张贤鹏,鲍海娥,杨蓉,等. 自体输血与同种异体输血的临床效果研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(9): 1303-1305.

[7] GREENAWALT J A, ZERNELL D. Autologous blood transfusion for postpartum hemorrhage [J]. *MCN Am J Matern Child Nurs*, 2017, 42(5): 269-275.

[8] 吴祥,周跃峰,童世杰,等. 自体输血的成本效益分析[J]. *中国输血杂志*, 2013, 26(4): 395-398.

[9] 陈飞,应伊丽,叶一冰,等. 贮存式自体输血在髋关节置换术中的应用[J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(6): 639-642.

[10] 罗菲,梅燕. 原花青素对急性痛风性关节炎大鼠 TLR4/NF-κB 信号通路的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(1): 41-46.

[11] 曾雅静,叶惠芬,吴远军,等. 回收式自体输血对产科手术患者血液流变学和凝血功能的影响[J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(2): 159-161.

[12] 纪雪红,韦爱芬,刘晓芬,等. 颅脑手术治疗患者术中自体血液回输与异体输血对其临床疗效影响及感染研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(1): 124-127.

[13] 谢琦,林舟丹,张新华,等. 等容稀释性自体输血对骨科老年手术病人凝血和免疫功能的影响[J]. *实用老年医学*, 2018, 32(2): 134-136.

[14] 张鹏. 预存式自体输血与术中回收式自体输血对择期手术患者机体免疫功能的影响研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(23): 3291-3293.

[15] QU Z, WANG G, XU G, et al. The effects of platelet apheresis on blood saving and coagulation in bilateral total hip replacement: A prospective study on 60 patients [J]. *Int Surg*. 2016, 34, 58-63.

[16] 严虹霞,杜娟,柴丽敏,等. 不同免疫增强剂对肿瘤患者免疫功能的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(5): 454-458.

(收稿日期:2018-09-22 修回日期:2018-11-10)

(上接第 1048 页)

者血清的拉曼光谱研究初探[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(12): 2309-2310, 2301.

[8] 李晓舟,杨天月. 正常人和结肠直肠癌患者血清的拉曼光谱探测与区别[J]. *光散射学报*, 2011(2): 138-141.

[9] 刘燕玲. 表面增强拉曼光谱在胃癌诊断和分期中的应用[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(18): 1102-1110.

[10] 冯尚源,潘建基,伍平安,等. 基于 SERS 技术结合多变量统计分析胃癌患者血浆拉曼光谱[J]. *中国科学:生命科学*, 2011(7): 550-557.

[11] SOCRATES G. *Infrared and raman characteristic group frequencies* [M]. 3rd ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2013.

[12] 吴云林,吴巍,许斌,等. 胃镜胃癌检漏的临床研究[J]. *内科理论与实践*, 2010, 5(3): 238-239.

[13] 欧阳俊辉,毛华. 拉曼光谱技术在胃癌诊断中的应用[J]. *胃肠病学*, 2013, 18(6): 368-370.

[14] ITO H, INOUE H, HASEGAWA K, et al. Use of surface-enhanced Raman scattering for detection of cancer-related serum-constituents in gastrointestinal cancer patients [J]. *Nanomedicine*, 2014, 10(3): 599-608.

[15] 周学谦,陈瑶,于乐泳,等. 体外联合使用指纹区及高波数区拉曼光谱诊断胃癌[J]. *激光生物学报*, 2016, 25(1): 27-32.

(收稿日期:2018-10-18 修回日期:2018-12-06)