

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.12.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220125.0902.002.html\(2022-01-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220125.0902.002.html(2022-01-27))

## 拉曼光谱技术在血脂异常诊断试验中的应用\*

谢景丽,曾麒麟 综述,姜文锡<sup>△</sup> 审校

(新疆医科大学第五附属医院,乌鲁木齐 830011)

**[摘要]** 拉曼光谱检测是一种利用单色光照射在样品上产生非弹性散射信号并将该信号用于物质分析的手段,利用物质的光谱“指纹”信息可区分及检测各样品中含有的大分子物质,如蛋白质、脂质等,目前已广泛应用于肿瘤诊断、病毒检测及糖尿病筛查等医学领域。为探究使用血清拉曼光谱技术筛查血脂异常的可行性,本文对拉曼光谱基本原理及在疾病诊断中的应用展开综述,旨在为开发无创、便携、高效的血脂异常筛查方法提供依据。

**[关键词]** 拉曼光谱;血脂异常;诊断;综述

**[中图分类号]** R589.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)12-2127-04

## Application of Raman spectroscopy in the diagnostic test of dyslipidemia\*

XIE Jingli,ZENG Qilin,JIANG Wenxi<sup>△</sup>

(The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,Urumqi,Xinjiang 830011,China)

**[Abstract]** Raman spectroscopy is a method to generate inelastic scattering signals on samples by monochromatic light irradiation and use the signals for substance analysis, which use the spectrum "fingerprint" information of material to distinguish the samples and detect the various of substances and biological molecules, such as nucleic acids, proteins, lipids and so on. At present, it has been widely used in biomedical fields, especially in disease diagnosis, such as tumor diagnosis, virus testing and diabetes screening. In order to explore the feasibility to screening dyslipidemia by serum Raman spectroscopy, this paper reviewed the basic principles and applications of Raman spectroscopy in disease diagnosis, aiming to provide a basis for developing a non-invasive, portable, and efficient screening method for dyslipidemia.

**[Key words]** Raman spectrum; dyslipidemia; diagnosis; review

血脂异常通常指由于脂质代谢紊乱而引起血清中血脂成分含量的异常变化,又称高脂血症<sup>[1]</sup>。高脂血症促进脂质在血管内皮下沉积而形成斑块,晚期斑块破裂形成血栓,堵塞冠状动脉或脑血管造成心肌梗死或脑卒中<sup>[2]</sup>,是心脑血管疾病的一个重要危险因素。目前,中国成人高脂血症患病率高达 40.4%,随着人群血脂水平的升高,我国心血管病事件在 2010—2030 年预计增加 920 万<sup>[3]</sup>,所以提高血脂异常的早期检出率、控制血脂水平对减少心血管病事件的发生至关重要。

拉曼光谱基于分子振动产生,可以反映分子的结构和构象,从分子水平反映组织病理变化,是一种基于分子水平的检测手段<sup>[4]</sup>。疾病的发生与分子蛋白质、脂类、核酸、糖等各种成分的改变相关,而光谱技术是了解这些物质变化最灵敏的技术<sup>[5]</sup>。通过激光散射获得拉曼光谱图谱,根据波峰的位置、强度、谱线的宽度,可获得这些大分子物质的含量及结构信

息<sup>[6]</sup>。拉曼光谱技术可以探寻血清中与疾病相关的大分子物质的谱线特征,从分子水平研究与疾病相关的物质在血清中的浓度变化,从而进行疾病的诊断。

大多数高脂血症患者无任何症状和异常体征表现,常常是在进行血液生化检验时被发现<sup>[7]</sup>,这并不利于血脂异常的早期发现,而且现有的诊断方法主要靠血常规检测,此方法虽然普及且简便,但仍然是一项有创的检查方法。拉曼光谱具有对样品破坏程度低、迅速、操作简便、专一性强等优点。本文就拉曼光谱技术的基本原理与优点、在疾病诊断领域的应用,以及便携拉曼光谱仪的原理及应用展开综述,以探究拉曼光谱技术诊断血脂异常的可行性。

### 1 拉曼光谱技术的基本原理及特点

#### 1.1 拉曼光谱的基本原理

1928 年,RAMAN 在一次涉及光学的实验中观察到与原始入射光波长不同的散射光,这种现象被称为“拉曼散射效应”<sup>[8]</sup>。当一定频率的入射光照射于

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81260057)。 作者简介:谢景丽(1996—),在读硕士研究生,主要从事心脑血管疾病的临床研究。

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:1565921019@qq.com。

样品表面后会出现透射、吸收、散射 3 种情况。当一束激光照射被测物体时,被测物体中含有的分子可以使入射光发生散射,大部分散射光的频率与入射光相同,称为瑞利散射;而由于样品中分子振动-转动能量作用使一部分散射光发生偏移,不仅改变了光的传播方向,而且改变了传播频率,称为拉曼散射。这种发生偏移的光谱就是拉曼光谱,散射光与入射光频率差值被称为拉曼位移,其只与被测物质本身的结构有关,与入射光频率无关,每一种物质有自己的特征拉曼光谱<sup>[9]</sup>。

对拉曼散射光进一步分析,其中一部分散射光频率小于入射光被称为斯托克斯散射,另一部分散射光频率大于入射光则被称为反斯托克斯散射。因斯托克斯散射光较强,通常情况下用于物质拉曼光谱测量<sup>[10]</sup>。拉曼光谱对于 C-C、N=N、S-S 键等电荷分布中心对称的化学键散射很强,因此可以很好地反映一些分子内部的结构信息,而且还可以测定分子的退偏比,有利于明确分子的对称性,常用于分子结构分析<sup>[11]</sup>。

### 1.2 拉曼光谱的特点

拉曼光谱对于样品没有特殊要求,不论样品呈何形态,均可存在拉曼效应。由于水的拉曼散射很微弱,所以拉曼光谱是研究水溶液及类似水溶液样品中分子结构的理想工具<sup>[12]</sup>。拉曼光谱亦具有高特异度、高分析效率及复杂样品无需染色或标记等优点,能以较低的成本提供样品实时分子信息,故成为诊断疾病及预后评价的工具。

但传统拉曼光谱技术存在信号强度低、荧光干扰强等缺点,应用比较受限。为克服这些缺点,随之产生了许多新拉曼光谱技术,包括表面增强拉曼散射、相干反斯托克斯拉曼光谱、受激拉曼光谱等<sup>[13]</sup>。近几年,随着拉曼光谱技术的不断发展,已广泛应用于材料、化工、环保生物、医学、地质等领域。

## 2 拉曼光谱技术在疾病诊断中的应用

### 2.1 恶性肿瘤

恶性肿瘤目前已成为人类健康最大的威胁。由于缺乏高效的癌症筛查手段,以及对“早发现、早诊断、早治疗”等防癌策略认知不足,我国癌症患者 5 年生存率仅为 30.9%<sup>[14]</sup>。目前,检测肿瘤的 3 种主要方法为肿瘤标志物检测、影像学诊断和组织病理学诊断,其中组织病理学诊断是肿瘤诊断的“金标准”,但也是一种有创的诊断方式,不仅要求检测人员具有丰富的经验,而且诊断时效性差。拉曼光谱可以在分子水平上揭示肿瘤组织与正常组织结构之间的差异,且不会改变样品的性状,故在肿瘤的良好恶性判别、肿瘤的亚型分类、切片病理诊断等方面被广泛应用。肿瘤生物标志物检测是一种非侵入性的快速分析技术,而且肿瘤标志物浓度低,化学成分复杂,可以利用拉曼光谱技术检测血清肿瘤标志物成分,以弥补传统病理

活检的局限性,完成癌症的早期筛查<sup>[14-15]</sup>。

### 2.2 病毒检测

目前病毒感染的诊断方法有多种,主要为免疫检测、核酸检测、热成像检测等。其中核酸检测是在新型冠状病毒感染诊断中使用最多,也被世界公认的重要方法。ANWAR 等<sup>[15]</sup>在拉曼光谱仪的 532 nm 激光光源下检测健康人、乙型肝炎(以下简称乙肝)和丙型肝炎(以下简称丙肝)患者血清。与健康人血清相比,峰值在 1 006、1 157、1 513  $\text{cm}^{-1}$  处,乙肝和丙肝患者血清光谱的峰值随着强度的降低而发生蓝移。KHAN 等<sup>[16]</sup>研究发现乙肝患者血清中的 625、678、748、810、820、950、1 003、1 018、1 275  $\text{cm}^{-1}$  波峰强度高于健康人血清。乙肝和丙肝患者血清的拉曼光谱谱线波峰及波段与健康人血清光谱差异很大,该技术可被视为诊断乙肝和丙肝的有效工具。亦有研究表明,充分利用表面增强拉曼散射的“指纹图谱”分析优势,利用 DNA 探针将拉曼活性分子与靶核酸连接,通过对 DNA 探针上拉曼活性分子信号变化的检测和分析,可提高新型冠状病毒核酸检测的灵敏度与特异度<sup>[17]</sup>。

### 2.3 血糖异常检测

糖尿病是一种影响全球 4.22 亿人的慢性非传染性疾病,可能在未来几年对公共健康构成巨大威胁<sup>[18]</sup>。目前最先进的血糖监测器也需要患者每天取数次指间血,这种方法不仅有创、不便,而且有感染风险。在不同光学技术中,拉曼光谱是用无创技术诊断疾病最有前景的光学方法之一<sup>[19-20]</sup>。有研究者使用拉曼光谱仪采集 12 名志愿者微血管血糖的拉曼光谱来预测血糖,结果显示激光聚焦甲襞微血管获得的拉曼光谱峰在 650、758、837、945、978、1 004、1 130、1 163、1 217、1 551、1 660  $\text{cm}^{-1}$  处很明显,且比健康人血清谱峰要高,这些谱峰同样也存在于血液中<sup>[21-23]</sup>。这表明可以使用无创的方法在体表进行临床范围可接受的血糖预测,对研究无创血糖检测具有重要意义,而且这种创新的方法还可以促进其他血液成分的非侵入性检测<sup>[24]</sup>。

### 3 基于拉曼光谱技术对样品的定性及定量分析

定性和定量分析是拉曼光谱应用于物质分析科学中两个最重要的方面。不同分子物质有不同特征的拉曼光谱谱线,故可以用于物质分子定性及结构分析。光谱波峰的强度与分子物质浓度成正比,因此可用于物质的定量分析<sup>[25]</sup>。

拉曼光谱分析法在临床上可用于对血红蛋白含氧量的检测<sup>[26]</sup>。董海胜等<sup>[27]</sup>利用血清拉曼光谱结合偏最小二乘法建立了胆固醇的浓度与光谱之间的模型及校正模型,表明应用拉曼光谱结合偏最小二乘法建立模型可以实现对血清胆固醇浓度的预测。拉曼光谱分析法可以对样品进行快速、简单、可重复、无损伤的定性、定量分析,可以利用拉曼光谱这一特点,对

血脂异常患者血清进行各血脂成分的定性及定量分析。

#### 4 便携拉曼光谱仪的原理及应用

便携拉曼光谱仪工作原理与大型拉曼光谱仪的工作原理相似,先是由光谱仪激光器发出一束激光聚焦在被测物体上,然后用探头收集散射光,并滤去频率没有变化的散射光,再利用内置光栅对不同波长的散射光进行分离,最后对光谱进行收集和记录,并转换成数字信号后最终输出,得到拉曼光谱<sup>[28]</sup>。

便携式拉曼光谱仪以其快速无损、便携等特点被广泛应用于各个领域。DINGAR 等<sup>[29]</sup>表明,通过拉曼光谱和偏最小二乘法可以对血清样品中的糖化清蛋白进行体外定量。GUEVARA 等<sup>[30]</sup>使用便携拉曼光谱仪在糖尿病患者及健康人群不同解剖位置获得拉曼光谱,然后结合人工神经网络及支持向量机等进行算法分析,发现人工神经网络结合拉曼光谱检测血糖的总体性能优于毛细血管血糖测量,并且具有与糖尿病诊断金标准相当的性能。使用便携拉曼光谱仪结合人工神经网络有可能在普通人群中进行体外、无创、快速的糖尿病筛查。

#### 5 小 结

脂质是人体所需三大营养物质之一,脂质代谢紊乱或异常容易导致高脂血症,但早期高脂血症患者并无任何症状和异常体征,不易早期发现,长期血脂异常容易引起心脑血管不良事件。现有的血脂异常诊断方法虽然普及且简便,但仍然对人体造成一定的创伤,且不易提高血脂异常的早期检出率。所以基于拉曼光谱技术,结合便携拉曼光谱仪的可携带、方便性等优点,研究出一种无创、高效的血脂异常筛查方法具有广阔前景。

#### 参考文献

- [1] 赵旺,叶平,胡大一,等.根据《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》再分析 DYSIS-China 横断面调查[J].中国心血管杂志,2020,25(1):55-61.
- [2] 赵战芝,姜志胜.我国动脉粥样硬化基础研究几个热点领域的新进展[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(8):645-654.
- [3] 陶国枢,张红红.积极调理血脂,分层管理达标《中国成人血脂异常防治指南(2016修订版)》解读[J].中华保健医学杂志,2017,19(4):359-361.
- [4] JI X,ZHANG Z,SHI J,et al. Clinical application of NGS-based SNP haplotyping for the preimplantation genetic diagnosis of primary open angle glaucoma [J]. Syst Biol Reprod Med,2019,65(3):258-263.
- [5] ADAMCZYK A,MATUSZYK E,RADWAN B,et al. Toward Raman subcellular imaging of endothelial dysfunction[J]. J Med Chem,2021,64(8):4396-4409.
- [6] 中国高血压调查调研组.2012—2015年我国≥35岁人群血脂异常状况调查[J].中国循环杂志,2019,34(7):681-687.
- [7] NICIŃSKI K,KRAJCZEWSKI J,KUDELSKI A,et al. Detection of circulating tumor cells in blood by shell-isolated nanoparticle-enhanced Raman spectroscopy (SHINERS) in microfluidic device[J]. Sci Rep,2019,9(1):9267.
- [8] BRIDGEWATER J A,PUGH S A,MAISHMAN T,et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2020,21(3):398-411.
- [9] 朱婷,刘洋,吴军,等.空间偏移拉曼光谱技术的发展及应用[J].光谱学与光谱分析,2019,39(4):997-1004.
- [10] 郭晓媛,排尔哈提·亚生,刘晨阳,等.拉曼光谱技术的发展及其在生物医学领域中的应用[J].福州大学学报(自然科学版),2021,49(1):135-142.
- [11] 杨金梅,张海明,王旭,等.红外光谱和拉曼光谱的联系和区别[J].物理与工程,2014,24(4):26-29.
- [12] FLEISCHMANN M, GUPTA R, WULLSCHLÄGER F, et al. Perfect and controllable nesting in minimally twisted bilayer graphene[J]. Nano Lett,2020,20(2):971-978.
- [13] 祁亚峰,刘宇宏,刘大猛.拉曼光谱技术在肿瘤诊断上的应用研究进展[J].激光与光电子学进展,2020,57(22):1-19.
- [14] LIU S L,WANG Z G,XIE H Y,et al. Single-virus tracking: from imaging methodologies to virological applications [J]. Chem Rev,2020,120(3):1936-1979.
- [15] ANWAR S,FIRDOUS S. Optical diagnostic of hepatitis B (HBV) and C (HCV) from human blood serum using Raman spectroscopy[J]. Laser Phys Lett,2015,12(7):076001.
- [16] KHAN S,ULLAH R,KHAN A,et al. Analysis of hepatitis B virus infection in blood sera using Raman spectroscopy and machine learning[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2018,23:89-93.

- [17] 田晖艳,刘羽,黄姣祺,等. 表面增强拉曼散射技术在核酸检测中的研究进展及应用[J]. 光谱学与光谱分析,2020,40(10):3021-3028.
- [18] RISE Consortium. Metabolic contrasts between youth and adults with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes: I. observations using the hyperglycemic clamp [J]. *Diabetes Care*,2018,41(8):1696-1706.
- [19] PANDEY R,PAIDI S K,VALDEZ T A,et al. Noninvasive monitoring of blood glucose with Raman spectroscopy[J]. *Acc Chem Res*,2017,50(2):264-272.
- [20] LUNDSGAARD-NIELSEN S M,PORS A,BANKE S O,et al. Critical-depth Raman spectroscopy enables home-use non-invasive glucose monitoring[J]. *PLoS One*,2018,13(5):197-134.
- [21] SINGH S P,MUKHERJEE S,GALINDO L H,et al. Evaluation of accuracy dependence of Raman spectroscopic models on the ratio of calibration and validation points for non-invasive glucose sensing[J]. *Anal Bioanal Chem*,2018,410(25):6469-6475.
- [22] NARGIS H F,NAWAZ H,DITTA A,et al. Raman spectroscopy of blood plasma samples from breast cancer patients at different stages [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*,2019,222:117210.
- [23] LI N,ZANG H,SUN H,et al. A noninvasive accurate measurement of blood glucose levels with Raman spectroscopy of blood in microvessel[J]. *Molecules*,2019,24(8):1500.
- [24] BRATCHENKO I A,ARTEMYEV D N,KHRISTOFOROVA Y A,et al. Use of Raman spectroscopy to screen diabetes mellitus with machine learning tools; comment [J]. *Biomed Opt Express*,2019,10(9):4489-4491.
- [25] 颜凡,朱启兵,黄敏,等. 基于拉曼光谱的已知混合物组分定量分析方法[J]. 光谱学与光谱分析,2020,40(11):3594-3600.
- [26] BEATTIE J R,SOPHOCLEOUS A,CARAHER M C,et al. Raman spectroscopy as a predictive tool for monitoring osteoporosis therapy in a rat model of postmenopausal osteoporosis [J]. *J Mater Sci Mater Med*,2019,30(2):25.
- [27] 董海胜,张丽芬,钟悦,等. 拉曼光谱结合偏最小二乘法测定血清胆固醇含量[J]. 光谱学与光谱分析,2013,33(5):1253-1256.
- [28] 任肖锋,郑大威,王惠琴,等. 基于便携式表面增强拉曼光谱仪检测血红蛋白[J]. 分析科学学报,2020,36(2):299-303.
- [29] DINGARI N C,HOROWITZ G L,KANG J W,et al. Raman spectroscopy provides a powerful diagnostic tool for accurate determination of albumin glycation [J]. *PLoS One*,2012,7(2):e32406.
- [30] GUEVARA E,TORRES-GALVÁN J C,RAMÍREZ-ELÍAS M G,et al. Use of Raman spectroscopy to screen diabetes mellitus with machine learning tools[J]. *Biomed Opt Express*,2018,9(10):4998-5010.

(收稿日期:2021-11-18 修回日期:2022-02-08)

(上接第 2126 页)

- 循环障碍的预测价值[J]. *重庆医学*,2019,48(8):1367-1369.
- [39] YE G L,CHEN Q,CHEN X,et al. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure;a cohort study[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):10639.
- [40] 刘莉,叶鹏. 构型与非构型高血压患者的中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值[J]. *中华高血压杂志*,2013,21(8):774.
- [41] GOGOI P,SINHA P,GUPTA B,et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia[J]. *Int J Gynaecol Obstet*,2019,144(1):16-20.
- [42] GÜRISOY O M,KARAKOYUN S,KALÇIK M,et al. Usefulness of novel hematologic inflammatory parameters to predict prosthetic mitral valve thrombosis [J]. *Am J Cardiol*,2014,113(5):860-864.
- [43] SAHIN O,SAVAS G. Relationship between presence of spontaneous echo contrast and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with mitral stenosis[J]. *Echocardiography*,2019,36(5):924-929.

(收稿日期:2021-11-18 修回日期:2022-02-22)