中红外光纤技术研究胃正常和肿瘤组织及其原位、在体临床应用*

徐怡庄① 杨丽敏① 徐 智② 赵 莹③ 凌晓锋② 李庆波① 王健生④
张能维② 张元福① 吴瑾光①**

(①北京大学化学与化工学院稀土材料化学及应用国家重点实验室, 北京 100871; ②北京大学第三医院普通外科, 北京 100083; ③中国科学院化学研究所, 北京 100080; ④西安交通大学第一医院肿瘤外科, 西安 710061)

摘要 采用中红外光纤衰减全反射光谱法研究胃组织样品, 以 48 个病人的 90 个胃组织的红外光谱, 包括 32 个正常和 58 个肿瘤组织样品. 肿瘤光谱的特征通常表现在 CH 和 C=O 峰的消失, 酰胺 I 带以及接近 1545 cm^{-1} 的弱的酰胺 II 带向低波数位移, 1450 cm^{-1} 峰强度下降并一般弱于 1400 cm^{-1} 峰. 减谱结果表明正常和肿瘤组织的酰胺 I 带和酰胺 II 带在峰位和相对强度方面有着较大的差别. 统计分析结果证实了这一结论. 结果表明中红外光纤技术提供了胃肿瘤组织的信息, 能够用来区分正常和肿瘤组织. 实现了肿瘤的在体原位检测, 在手术室旁对新鲜离体样品以及手术过程中在体原位检测恶性肿瘤的结果同对体外液氮冰冻样品和病理检测所得到的结论一致, 这一新结果成为临床应用的基础.

关键词 红外光谱 中红外光纤 胃组织 肿瘤 诊断

分子光谱在生物学方面的应用越来越广泛. 最近振动光谱, 包括FTIR-ATR光纤[1~3], 显微红外光 谱[4~6], FT-Raman[7, 8]和近红外光谱等方法[9]被用来区分正常和肿瘤组织, 其差别表现在光谱中一系列峰的不同. 这些方法有很多优势. 由肿瘤形成演变过程来看, 首先是基因发生变化, 导致相应分子结构改 变, 进一步形成癌细胞, 直至肿块的形成, 具有占位效应, 这时才能用核磁共振、CT、B超、X光等物理方法检测出来. 而红外光谱可作为分子结构变化的灵敏探针, 可检测出肿瘤分子结构的异常, 即在肿瘤发生的第二个阶段就有可能检测到癌症, 有可能发展成为一种肿瘤早期诊断的方法. 而早期诊断是癌症治疗的关键, 因而发展红外光谱法诊断癌症具有重要意义. 另外由于中红外光纤能实现在体原位测量, 提供了临床应用的可能, 即在体原位诊断肿瘤[1], 同时可以快速检测外科手术切除组织的边缘, 帮助确定手

2004-07-27 收稿, 2004-10-10 收修改稿
* 国家自然科学基金(批准号: 30371604, 50203001)和“九七三”计划(批准号: 2002CCA01900)以及教育部博士点基金资助项目
** 联系人, E-mail: wujg@pku.edu.cn

术方案, 因此, 中红外光纤技术被用来研究肿瘤组织的光谱特征.

实验是用SpecTech公司出品的中红外光纤和Nicolet Magna 750 II FTIR光谱仪联用来进行这一研究. 在以前的工作中发现正常和恶性肿瘤组织的光谱之间存在着较大的差别[10~16]. 本文考察了 48 个病人的 90 块胃组织, 包括 32 个正常和 58 个胃肿瘤组织. 结果表明酰胺I带和酰胺II带的强度比是一个很有效的标准用于区分胃正常和肿瘤组织.

我们的研究工作分为三个阶段: (1) 用中红外光谱法研究液氮中储存的正常和肿瘤组织样品的光谱差别的规律性; (2) 在手术室旁对手术得到的新鲜样品立刻进行测定, 并同液氮中样品的光谱相比较, 结果表明对正常和肿瘤的新鲜样品的规律与相应液氮样品是相似的; (3) 第三个阶段是实现了在外科手术中用中红外光纤在体原位检测肿瘤. 本文报道了我们成功地实现了在体原位检测消化系统肿瘤组织.

1 实验

样品准备: 胃组织样品来自北京大学第三医院和西安交通大学第一医院外科手术. 90 个胃组织样品(32 个正常和 58 个肿瘤组织)被研究. 所有样品被分成两个部分: 一部分用来做病理分析; 另外一部分用来做红外光谱分析. 基于病理结果胃组织样品按正常和恶变肿瘤来分类.

红外光谱测定: 红外光谱是在 Nicolet Magna-IR 750 II 型光谱仪上用 MCT 检测器测定. 单次的测定能够在 3~5 min 之内完成 4 cm^{-1} 分辨率和 32 次扫描. 扫描样品直径为 1~2 cm 左右. 红外光纤来自 Spectra-Tech. 样品没有预先的处理, 测定红外光谱是将样品贴在 ATR 探头的表面. 研究前得到了 48 个病人的同意.

我们改造了 WQD-200 FT-IR 光谱仪, 连同 ATR 附件和 ZnSe 窗口. 新的仪器使能够在手术室旁快速检测手术切除的边缘, 判断手术切除的边界. 在体原位测量是在手术过程中用中红外光纤实现的.

2 结果与讨论

正常和肿瘤组织样品的红外光谱之间存在着明显的差别. 拉曼光谱提供了胃肿瘤组织的重要信息, 能够被用来区分正常和肿瘤组织[7]. 红外光谱测定更为方便易行, 正常和肿瘤组织的红外光谱中同样存在着不同的光谱特征, 因此红外光谱法是一个重要的有用的工具来区分正常和肿瘤组织, 另外也更容易被发展为在体原位检测肿瘤组织的方法.

2.1 红外光谱研究

各个正常胃组织样品的红外光谱彼此相似, 有着一系列的特征峰. 各胃肿瘤组织样品的红外光谱也是彼此相似, 有着一系列相似的特征峰. 但是, 胃正常和肿瘤组织的光谱之间存在着峰位和相对强度的差别. 其中某些差别足够显著, 能够用来确定某个胃组织样品是正常或肿瘤样品. 这些光谱判别的结果是同病理冰冻切片的结果相一致的, 并且应用所谓‘金标准’的病理结果作为评价这些光谱判据的依据.

图 1 是一对胃正常和肿瘤组织的红外光谱. 特征峰的峰位以及其初步指认列在表 1[17~19]. 对胃组织, 一般 15 个特征的峰可以看到, 包括νOH, νNH, νCH, νC=O, 酰胺I带, 酰胺II带, δ HOH, δCH, νP=O, δCOH, νCO等等. 其中的一些峰在正常和肿瘤组织的红外光谱中都可以看到, 但是某些峰通常只出现在正常胃组织样品的红外光谱中. 正常组织的光谱通常有C=O峰, 指认为组织中的脂肪, C-H伸缩振动, 认为和磷脂、蛋白、脂肪成分有关, 并且这两种峰通常不出现在肿瘤组织的红外光谱中, 也就是说, 2923, 2853 cm^{-1} 峰在肿瘤组织光谱中出现的几率要小于在正常胃组织中出现的几率, 是由于在肿瘤组织中脂肪被肿瘤细胞生长和发展对营养和能量需求的增加而消耗掉. ~3384 cm^{-1} 峰在胃肿瘤组织红外光谱中强度更强. 与肿瘤组织的红外光谱相比, 接近 1645 cm^{-1} 的指认为蛋白质的酰胺I带和水分子变角振动的峰在正常胃组织的红外光谱中处于相对更高的波数. 位于~1545 cm^{-1} 的酰胺II带在肿瘤组织样品的红外光谱中相对强度要比在正常胃组织样品红外光谱中弱, 因此, ~1642 cm^{-1} (酰胺I带, 水分子) 峰与 ~1550 cm^{-1} 峰(酰胺II带)相对强度比在肿瘤组织红外光谱中更高. 在肿瘤组织红外光谱中~1460 cm^{-1}

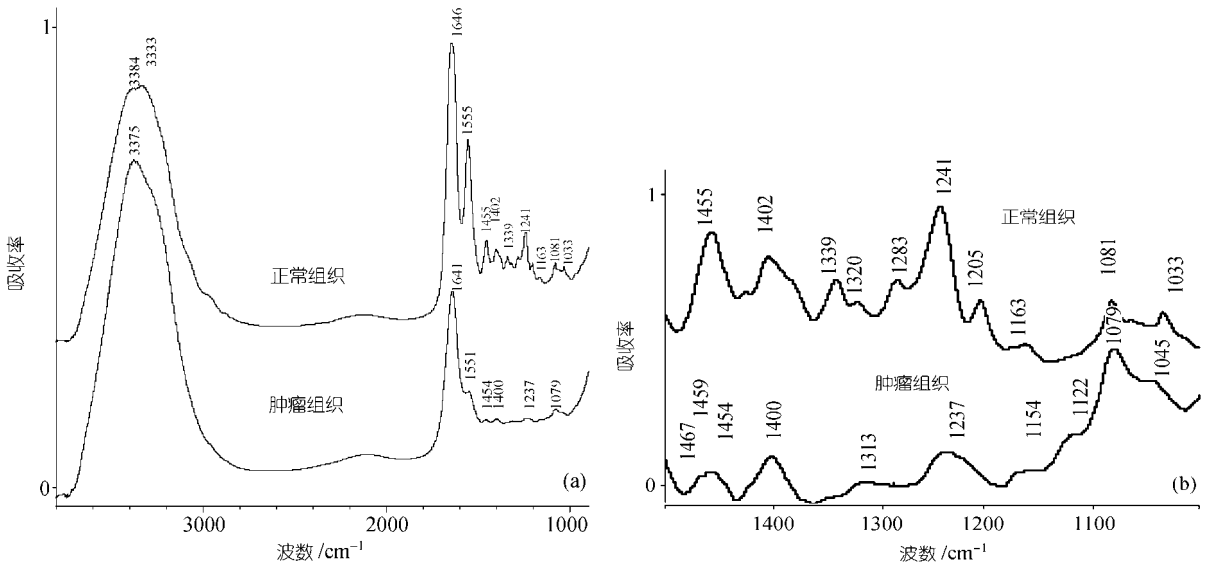


图 1

(a) 胃正常和肿瘤组织样品的红外光谱(例 1); (b) 例 1 中胃正常和肿瘤组织样品的红外光谱(1500~1000 cm^{-1})

表1　组织的特征红外峰及初步指认

光谱范围/cm^{-1}	特征峰/cm^{-1}	初步指认[17~19]
3500~3300	~3374	νO-H, νN-H
2950~2910	2926	νC-H
2880~2850	2853	
1800~1700	1741	$\nu_{C=O}$ (脂肪、磷脂)
1700~1600	1646	酰胺 I 带 (蛋白)、$\delta_{H\text{-}O\text{-}H}$
1600~1500	1551	酰胺 II 带 (蛋白)
1470~1430	1455	CH 链变角振动等
1420~1380	1402	CH 链变角振动、COH 振动等
1325~1305	1314	酰胺 III 带(蛋白), P=O 振动(磷脂、核酸), -C-O 振动, -C-O-C 振动等
1295~1275	1283	
1250~1230	1241	
1190~1150	1163	-C-O, -P-O-C, -P-O, -C-O (DNA、磷脂), -C-O, H, -C-O (糖、糖原、糖蛋白), -S-O
1090~1070	1083	
1070~1040	1052	
1040~990	1033	

峰强度下降，通常要弱于 1400 cm^{-1} 峰，因此，I_{1460}/I_{1400}相对强度比通常在正常胃组织红外光谱中高，肿瘤组织红外光谱中低. I_{1460}/I_{1400} 在肿瘤组织红外光谱中比在正常组织光谱中下降. 1313 cm^{-1} 峰的强度通常在肿瘤组织中更强，而正常组织中此峰一般很弱或者消失. 可能 1313 cm^{-1} 峰和碱基的嘌呤以及某些蛋白质有关，在肿瘤组织的表面表现出核酸和某些蛋白质的增加.

从图 1(b)中可以看出在正常组织光谱中 1160 cm^{-1} 峰的强度通常强于 1120 cm^{-1} 峰，而肿瘤组织中正相反. 1160 cm^{-1} 峰和糖蛋白的C-O峰有关. 肿瘤组织光谱中 1160 cm^{-1} 峰强度相对弱指出在肿瘤组织表面糖蛋白成分减少[17]. 这些峰可指认为糖类和糖蛋白的C-O和 C-O-H振动等. 对胃正常和肿瘤组织切片染色的结果，PAS染色照片中，红紫色的一个密的染色层说明在正常胃组织切片的粘膜表面更多的糖蛋白的出现，而肿瘤组织切片中染色的糖蛋白明显下降. 这一病理检测的结果是和红外方法相一致的. 因此，很有理由指认 1160 cm^{-1} 峰为糖蛋白. 而Best staining method对胃组织的糖原进行染色，在肿瘤组织的切片中，用此方法观察到分布在组织表面、细胞间质以及血浆的很多亮红色的小的颗粒. 在正常胃组织的切片中，糖原的红的颗粒不显著. 这一结果同图 1(b)中 1120 cm^{-1} 峰的强度比是一致的. 因此对 1120 cm^{-1} 峰的初步指认是作为糖原的特征，认为是糖原的C-O振动[17]. 正常和肿瘤组织的红外光谱的差别为红外光谱法检测肿瘤临床应用提供了基础和机会.

同相应的拉曼光谱相比较，胃正常和胃肿瘤组织的红外和拉曼光谱的差别是不同的. 对拉曼光谱，从正常到肿瘤组织，下面一些指标会显著增加:

I_{3240}/I_{2940}; I_{1660}/I_{1450}; I_{1080}/I_{1450}; $I_{水,180\text{-}500}/I_{1450}$ 等等[7]. 而红外光谱中对正常和肿瘤组织存在着不同的标准, 因此红外和拉曼光谱结合起来, 可以获得更多的信息.

2.2 减谱的结果

为了找出正常和肿瘤组织的光谱差别, 减谱技术被用来增强胃正常和肿瘤组织的差别, 使正常和肿瘤组织的红外光谱能够更清楚地分别开来.

图 2 是图 1 中光谱相应的减谱, 包括正常减肿瘤以及肿瘤减正常的光谱, 分别为图 2(a)和(b). 差减光谱由 Omnic 软件处理得到, 被减光谱的系数如下: 正常减肿瘤 0.49; 肿瘤减正常 0.94. 正常减肿瘤红外光谱中在 4000~3000 cm^{-1} 范围的负峰的出现指出 O-H 和 N-H 伸缩振动在肿瘤组织红外光谱中通常更强, 这些峰通常分成两个峰, 位于~3374 和 3251 cm^{-1} 处; 位于~2945 cm^{-1} 的 C-H 伸缩振动和位于 1744 cm^{-1} 处的 C=O 伸缩振动的正峰的出现证实这些峰在正常组织光谱中更强. 图 2(a)不存在 C=O 伸缩振动, 指出 C-H 和 C=O 伸缩振动通常在正常组织红外光谱中出现, 但是这些峰不是在每一个正常组织红外光谱中都出现. 因此, C-H 和 C=O 伸缩振动可能对表征正常组织是有帮助的, 但是这些峰不是绝对的标准. 位于~1650 cm^{-1} 的酰胺 I 带在正常组织光谱中更强, 指出在正常组织中蛋白质二级结构中α-螺旋的成分比肿瘤组织中多, 突出了正常和肿瘤组织蛋白质二级结构的差别. 考虑到肿瘤组织同正常组织相比, 生物功能和新陈代谢模式等等都存在着很大的不同, 因此很可能它们的差别主要在蛋白质结构和成分等方面. 位于~1556 cm^{-1} (酰胺 II 带), 1455 cm^{-1} (δ CH_2)和 1242 cm^{-1} ($\nu_{as}PO_2^-$, C-O)的各个峰也是在正常组织光谱中强些. 在正常减肿瘤光谱中 1160 cm^{-1} 峰比 1120 cm^{-1} 峰强.

肿瘤减正常组织的红外光谱得到的减谱(图 2(b))也指出 O-H 和 N-H 伸缩振动峰在肿瘤组织中强, 说明在肿瘤组织中氢键体系可能改变. C-H 伸缩振动在肿瘤组织红外光谱中弱. 酰胺 I 带和水分子变角振动的子峰, ~1680, 1639, 1612 cm^{-1} 在肿瘤组织中更强, 说明蛋白质构象的改变, 以及肿瘤组织中~1642 cm^{-1} 峰的向低波数的位移. 蛋白质二级结构中的无规结构, β-折叠和转角以及水分子的变角振动δHOH 在肿瘤组织中更强. 位于 1557 cm^{-1} 的负峰的出现说明酰胺 II 带的强度在肿瘤组织中低. 在肿瘤减正常的减谱中 1120 cm^{-1} 峰比 1160 cm^{-1} 峰强. 这些结果指出减谱技术增强了正常和肿瘤组织的差别, 提供了更多的信息.

2.3 统计分析的结果

基于~1642 cm^{-1} 峰(酰胺 I 带(蛋白质), 水分子)在肿瘤组织红外光谱中峰位位于低波数, 这一峰在正常和肿瘤组织红外光谱中的分布统计结果如图 3. 结果表明这一峰在正常组织中处于较高的波数, 而在肿瘤组织红外光谱中位于相对较低的波数. 超过 50%的肿瘤组织光谱中此峰在低于 1641 cm^{-1}, 70%的正常组织的红外光谱中此峰位于高于 1644 cm^{-1} 处. 正常和肿瘤组织的红外光谱中都有此峰位于 1642 和 1643 cm^{-1}, 包括 28%的正常组织和 36%的肿瘤组织光谱. 这一结果说明酰胺 I 带的峰位对判断正常与肿瘤组织是有帮助的.

蛋白质结构和成分的变化引起肿瘤组织的酰胺 I 带向低波数位移, 酰胺 II 带强度下降, 因此酰胺 I 带与酰胺 II 带的强度比增加. 另外, 肿瘤组织中水分子含量高些也增加了酰胺 I 带的相对强度, 从而增加了 I_{1642}/I_{1550} 比. 图 4 是对酰胺 I 带和酰胺 II 带强度比统计分析的结果. 这一结果指出 I_{1642}/I_{1550}=1.9 可以用来作为区分正常和肿瘤组织的边界. 正常胃组织红外光谱中 I_{1642}/I_{1550} 小于 1.9, 对肿瘤组织红外光谱, 这一比例大于 1.9. 可能 1.85~1.95 区域可看作正常和肿瘤之间的过渡态. 酰胺 I 带和酰胺 II 带的比例可以用来区分正常和肿瘤组织. 区分正常和肿瘤组织的有用的标准及其相应准确度列在表 2. I_{1642}/I_{1550}, I_{1453}/I_{1402}, I_{1160}/I_{1120} 对判断正常和肿瘤组织是有帮助的. 这些结果说明在正常和肿瘤组织的红外光谱中存在着相当大的差别.

2.4 临床应用研究

液氮冰冻的肿瘤组织的红外光谱表现出了很显著的特征. 这些特征在新鲜样品的红外光谱中仍然

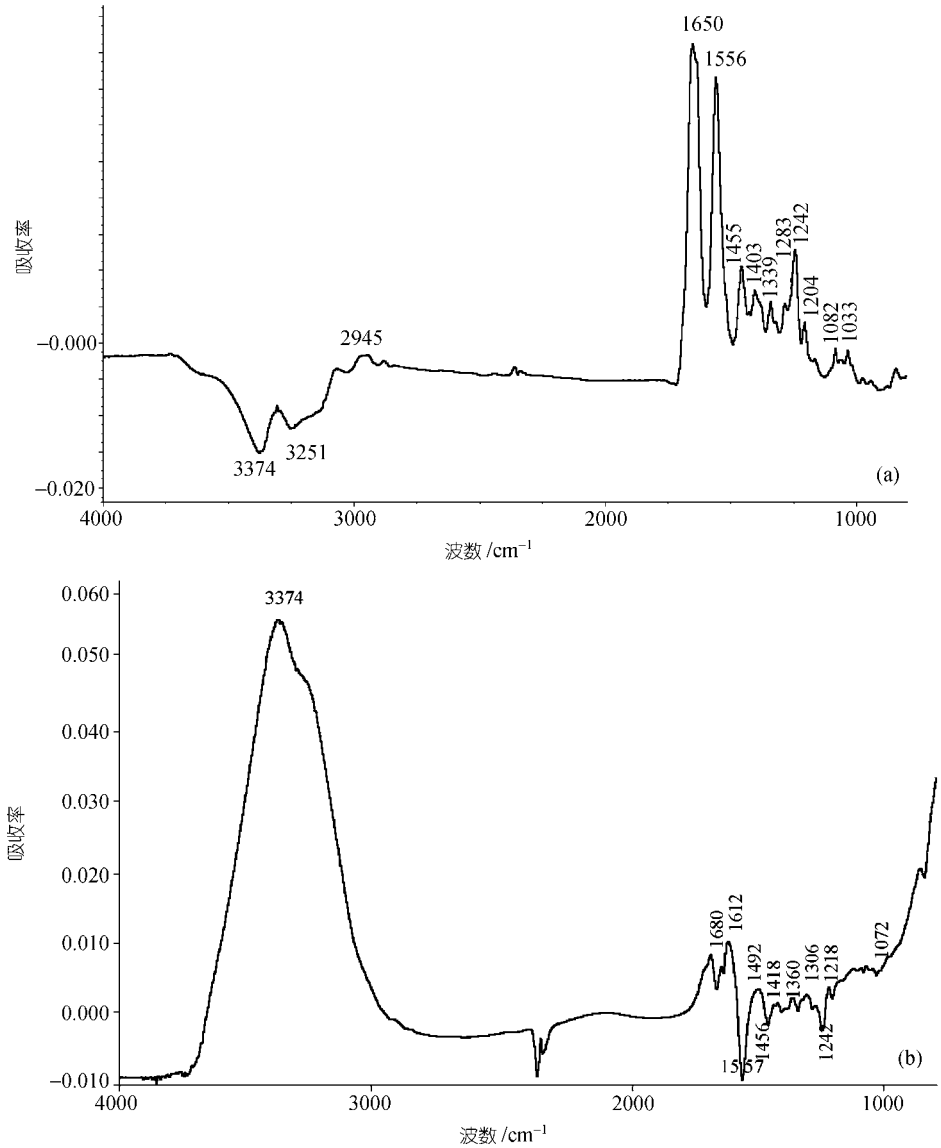


图 2

(a) 例 1 中正常减肿瘤组织的减法光谱; (b) 例 1 中肿瘤减正常组织的减法光谱

保留. 图 5 是手术过程中切除后立刻进行光谱测定的典型的贲门癌组织的红外光谱. (a) 是肿瘤组织黏膜面的红外光谱, (b) 是其浆膜面的红外光谱. 比较黏膜面和浆膜面的红外光谱, 两光谱是非常相似的, 它们都存在着肿瘤的光谱特征, 如: (1) 在 2800~3000 cm^{-1} 区域没有强的 C-H 伸缩振动峰; (2) 在 1700~1750 cm^{-1} 左右没有 C=O 峰; (3) 弱的酰胺 II 带位于 1540~1550 cm^{-1}; (4) ~1300 cm^{-1} 峰比 1240 cm^{-1} 峰强些; (5) 在~1080 cm^{-1} 有强峰; (6) ~1400 cm^{-1} 峰的相对强度比~1450 cm^{-1} 峰强; (7) 黏膜面的酰胺 I 带位于 1636 cm^{-1}, 而浆膜面的光谱中酰胺 I 带位于 1645 cm^{-1}.

光谱结果说明肿瘤组织的黏膜面和浆膜面都是恶性的, 但是黏膜面比浆膜面更偏于恶性, 是由于肿瘤首先在黏膜面发生后发展到浆膜面. 例如黏膜面的酰胺 I 带位于 1636 cm^{-1}, 而浆膜面的光谱中酰胺 I 带位于 1645 cm^{-1}, 说明浆膜面具有更多的良性. 另外, 酰胺 II 带在浆膜面的光谱中相对强度稍强一些.

表 2 恶性组织的判断标准和相应准确性

	I_{1642}/I_{1550}		I_{1453}/I_{1402}		I_{1160}/I_{1120}		1642 cm^{-1} 峰的峰位	
正常	≤1.9	84%	≥1.0	83%	≥1.0	78%	≥1642	100%
	1.85~1.95[a)]	9.3%	0.95~1.05[a)]	19%	0.95~1.05[a)]	34%	1642, 1643[a)]	28%
肿瘤	≥1.9	94%	≤1.0	89%	≤1.0	91%	≤1642	86%
	1.85~1.95[a)]	1.7%	0.95~1.05[a)]	28%	0.95~1.05[a)]	50%	1642, 1643[a)]	36%

a) 过渡态

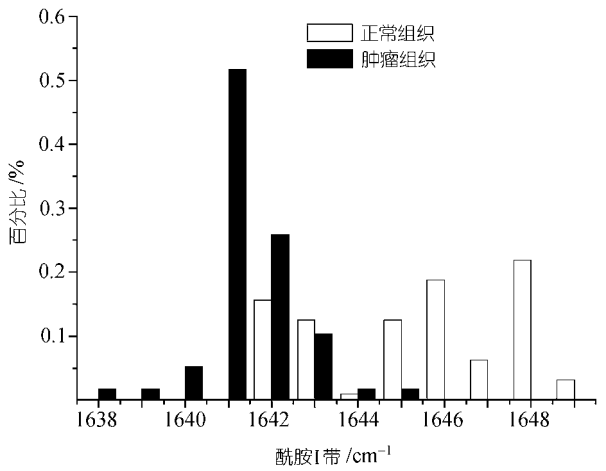


图 3 正常和肿瘤组织红外光谱中酰胺 I 带峰位的分布图

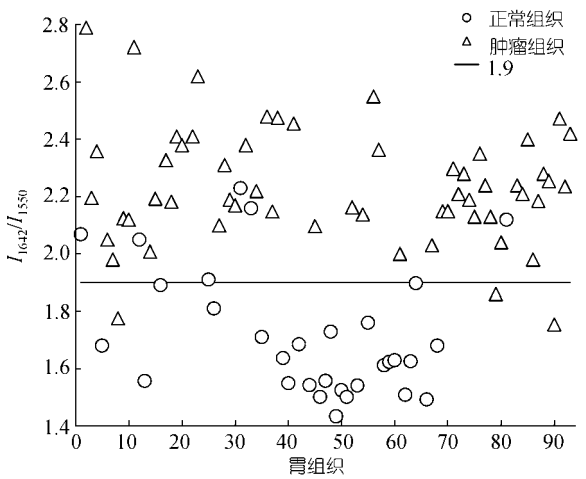


图 4 正常和肿瘤组织红外光谱中 I_{1642}/I_{1550} 的统计分析结果

贲门癌红外光谱检测的结果同冰冻切片的腺癌的结果是一致的.

用中红外 ATR 法对三十多例消化系统的各器官组织在外科手术进行时作了快速的检测. 它为手术的外科医生提供了适时的结果. 在大量液氮冰冻样品的研究基础上, 区分正常和肿瘤组织的规律同区分手术切除后立刻测定红外光谱的新鲜样品的规律是一致的.

基于以上结果, 采用中红外光纤进行了组织的在体原位检测的实验. 胃肿瘤组织的光谱如图 6(a), 是在手术过程中在体原位测量的. 同体外测定的典型正常胃组织光谱相比(图 6(b)), 在体肿瘤组织的光谱的酰胺 II 带的强度和~1740 cm^{-1} 的 C=O 峰变弱. 酰胺 I 带的峰位向低波数位移到~1640 cm^{-1} 并且~1463 cm^{-1} 峰相对强度下降. 因此, 我们推断这一胃组织是恶性的. 冰冻切片病理检测的结果是低分化胃窦腺癌. 两结果是一致的.

另外一个在体原位检测的实例如图 6(c), 为贲门癌的在体原位检测. 光谱表现出了肿瘤组织的特征: 酰胺 I 带位于 1638 cm^{-1}, 酰胺 II 带相对强度弱, 1394 cm^{-1} 峰强于 1453 cm^{-1} 峰; 1310 cm^{-1} 峰强于 1230 cm^{-1} 峰等. 因此, 从红外光谱推断此组织为恶性. 冰冻切片病理检测的结果是胃贲门部小弯侧溃疡型中分化腺癌. 两结果是一致的.

3 结论

这一研究结果为发展临床应用新技术提供了坚实的基础. 中红外光纤和 ATR 探头结合得到的胃组织的光谱能够把癌组织同邻近正常组织区分开来. 胃组织的红外光谱能够按正常和肿瘤来分类. 主要的差别在于由正常和肿瘤组织的蛋白质成分、结构差别以及水分子含量不同引起的酰胺 I 带和酰胺 II 带的强度比的不同. 红外光谱指纹区的一系列峰可以用来判断组织的癌变. 减谱使正常和肿瘤组织的差别能够被更清楚地观察到. 这一结果指出红外光谱法同中红外光纤结合, 可以发展成一种有效、方便、准确、无创的方法诊断肿瘤. 如果 ATR 探头能同内窥镜结合就可使在测定过程中找出其光谱特征, 从而直

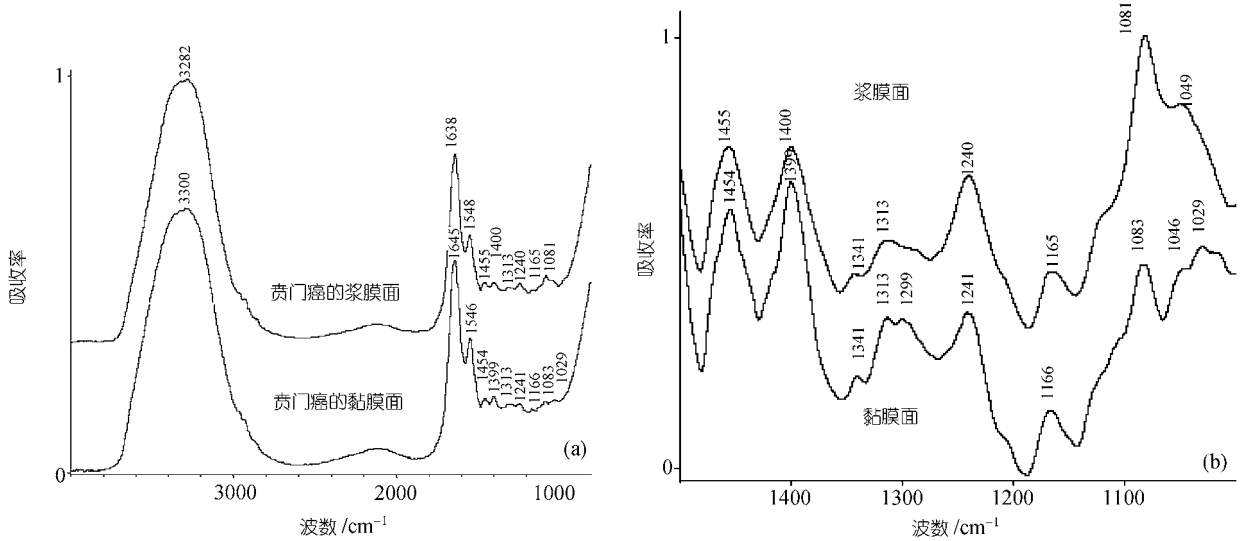


图 5

(a) 新鲜离体贲门癌样品的红外光谱(4000~700 cm^{-1}); (b) 新鲜离体贲门癌样品的红外光谱(1500~1000 cm^{-1})

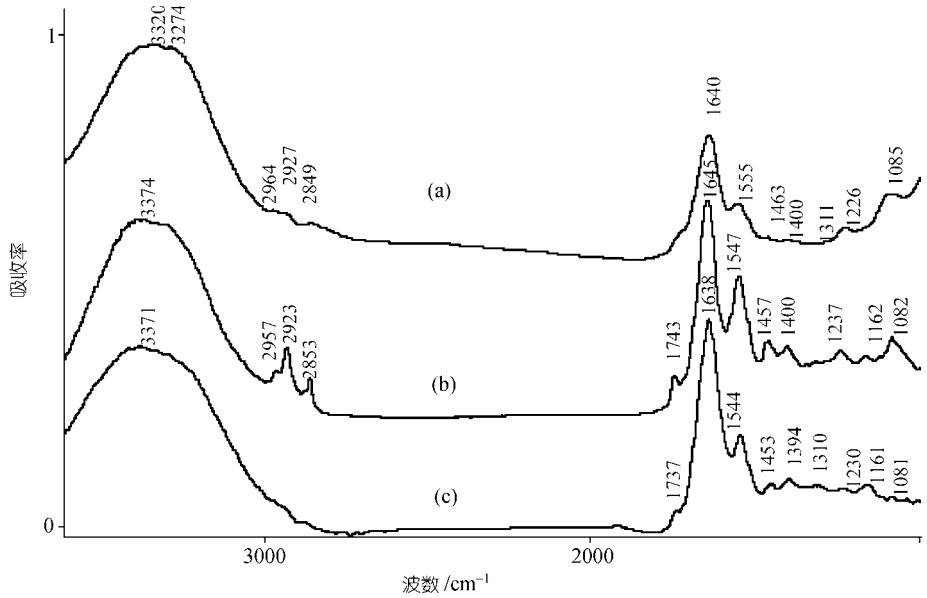


图 6

(a) 胃肿瘤组织的在体原位光谱; (b) 离体正常胃组织的典型光谱; (c) 在体原位贲门癌组织的红外光谱(3600~1000 cm^{-1})

接诊断. 在手术室旁测定新鲜样品以及在体原位检测的光谱的基本规律同对液氮中组织样品的结论是一致的.

参　考　文　献

1 Wu J-G, Xu Y-Z, Sun C-W, et al. Distinguishing malignant from normal oral tissues using FTIR Fiber-Optic techniques. Biopolymers, 2001, 62(4): 185~192

2 Sun C-W, Xu Y-Z, Sun K-H, et al. A study of the diagnosis of salivary gland tumors by means of mid infrared optical fiber technique. Spectroscopy and Spectroscopic Analysis, 1996, 16(5): 22~25

3 Benedetti E, Palatresi M P, Vergamini P, et al. Infrared characterization of nuclei isolated from normal and leukemic (B-CLL) lymphocytes: Part III. Appl Spectrosc, 1986, 40 (1): 39~43

4 Gentner J M, Wentrup-Byrne E. Natural history specimen analysis using micro FT-IR attenuated total reflectance spectroscopy and transmission electron microscopy. Spectrochim Acta A, 1999, 55(11): 2281~2288
5 Schultz C P, Liu K Z, Salamon E A, et al. Application of FT-IR microspectroscopy in diagnosing thyroid neoplasms. J Mol Struct, 1999, 480-481: 369~377[DOI]
6 Yano K, Ohoshima S, Gotou Y, et al. Direct measurement of Human Lung cancerous and noncancerous tissues by Fourier transform infrared microscopy: Can an infrared microscope be used as a clinical tool? Analytical Biochemistry, 2000, 287: 218~225[DOI]
7 Ling X-F, Xu Y-Z, Weng S-F, et al. Investigation of normal and malignant tissue samples from the human stomach using Fourier transform Raman spectroscopy. Appl Spectrosc, 2002, 56(5): 570~573[DOI]
8 Gniadecka M, Wulf H C, Nielsen O F, et al. Distinctive molecular abnormalities in benign and malignant skin lesions: Studies by Raman spectroscopy. Photochem Photobiol (Photochemistry and Photobiology), 1997, 66(4): 418~23
9 Yano K, Sakamoto Y, Hirosawa N, et al. Applications of Fourier transform infrared spectroscopy, Fourier transform infrared microscopy and near-infrared spectroscopy to cancer research. Spectroscopy-An International Journal, 2003, 17 (2-3): 315~321
10 Wang J-S, Shi J-S, Xu Y-Z, et al. Preliminary investigation of FT-IR on normal, inflammatory and cancer tissues of gallbladder. Digest of the World Latest Medical information, 2002, 1(2): 103~106
11 Li W-H, Peng Q, Soloway R D, et al. Surface proteins of cancer and normal epithelium from the same patients differ as assessed by their primary and secondary structure determined by Fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy. Gastroenterology, 1997, 112: A604
12 Weng S-F, Ling X-F, Song Y-Y, et al. FT-IR fiber optics and FT-Raman spectroscopic studies for the diagnosis of cancer. American Clinical Laboratory, 2000, 19: 20
13 Weng S-F, Ling X-F, Yang L-M, et al. Use of mid-infrared fiber optics to determine the extent of spread of gastric and colonic cancer. Gastroenterology, 2000, 118: 6436
14 Xu Y-Z, Soloway R D, Ling X-F, et al. Fourier transform Raman spectra can separate most normal and malignant tissue. Gastroenterology, 2000, 118: 6438
15 Tong Y-P, Lin Y-W. FTIR study on the normal and cancerous stomach tissues. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2001, 21(3): 324~327
16 Ling X-F, Xu Y-Z, Soloway R D, et al. Identification of colorectal and gastric cancer by Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy and separation from normal tissue. Gastroenterology, 2002, 122: M1584
17 Ling X-F, Li W-H, Weng S-F, et al. Study on gastric and colorectum carcinoma using FT-IR spectroscopy. In: Proceedings of International Ninth Beijing Conference and Exhibition on Instrumental Analysis, C. Spectroscopy, 2001, C99~100
18 Wu J-G. Modern Fourier Transform Spectroscopic Techniques and Its Applications. Beijing: Science and Technology References Press, 1994
19 Schultz C P, Mantsch H. Biochemical imaging and 2D classification of keratin pearl structures in oral squamous cell carcinoma. Cellular and Molecular Biology, 1998, 44(1): 203~210