

# 激光诱发自体荧光光谱联合内镜技术在肿瘤诊断中的应用

肖寒, 朱焯炜

## ■背景资料

肿瘤的早期发现对治疗有着重要的意义, 随着荧光物理学与医学相结合的交叉学科的蓬勃发展, 激光诱发自体荧光光谱联合内镜技术为肿瘤的早期发现提供了一种重要的方法. 具有灵敏、无创等优点. 本文综述了激光诱发自体荧光光谱产生的机制以及其与内镜技术相结合应用于肿瘤早期诊断的研究现状和发展.

肖寒, 无锡市第四人民医院 江苏省无锡市 214062  
朱焯炜, 江南大学光信息科学与技术实验室 江苏省无锡市 214122  
作者贡献分布: 肖寒与朱焯炜对此文所作贡献均等; 此文由肖寒与朱焯炜搜集、分析资料; 论文由肖寒执笔完成; 朱焯炜校对.  
通讯作者: 朱焯炜, 214122, 江苏省无锡市, 江南大学光信息科学与技术实验室. yourssure@sohu.com  
收稿日期: 2008-07-06 修回日期: 2008-08-28  
接受日期: 2008-09-01 在线出版日期: 2008-10-08

## Application of laser induced auto-fluorescence spectrum in the diagnosis of cancer

Han Xiao, Zhuo-Wei Zhu

Han Xiao, the Fourth People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214062, Jiangsu Province, China  
Zhuo-Wei Zhu, Laboratory of Optical Information Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu Province, China  
Correspondence to: Dr. Han Xiao, the Fourth People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214062, Jiangsu Province, China. yourssure@sohu.com  
Received: 2008-07-06 Revised: 2008-08-28  
Accepted: 2008-09-01 Published online: 2008-10-08

## Abstract

Along with the development of cross-discipline of the fluorescence (physics) and medicine, laser induced auto-fluorescence spectrum integrated with endoscopic technique became a new way to diagnose cancer in recent years. It is sensitive and non-invasive. In this review, we discuss the mechanism, clinical application and development tendency of laser induced auto-fluorescence spectrum.

Key Words: Laser induced auto-fluorescence spectrum; Endoscopic technique; Cancer diagnosis

Xiao H, Zhu ZW. Application of laser induced auto-fluorescence spectrum in the diagnosis of cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(28): 3208-3210

## 摘要

随着荧光物理学与医学相结合的交叉学科的蓬勃发展, 激光诱发自体荧光光谱联合内镜技术为肿瘤的早期发现提供了一种重要的方法.

它具有灵敏、无创等优点. 本文就激光诱发自体荧光光谱产生的机制以及其与内镜技术相结合应用与肿瘤诊断领域的研究现状和发展情况进行综述.

关键词: 激光诱发自体荧光光谱; 内镜技术; 肿瘤诊断

肖寒, 朱焯炜. 激光诱发自体荧光光谱联合内镜技术在肿瘤诊断中的应用. *世界华人消化杂志* 2008; 16(28): 3208-3210  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3208.asp>

## 0 引言

自1924年Policard首先在实验中观察到了肿瘤组织的自体荧光<sup>[1]</sup>以来, 荧光光谱技术在肿瘤中的应用日益发展起来. 1948年Figge *et al*观察到恶性肿瘤组织可吸收荧光物质(卟啉). 内窥镜最初从1805年以烛光作为光源的硬式直管, 经历了半可曲式内镜、纤维内镜和电子内镜, 发展至今已能深入人体各个系统的外腔、官腔内和闭合式的体腔内(如胸腔、腹腔、关节腔等)进行观察、诊断和各种疾病的治疗. 第1次将荧光光谱技术与内窥镜相结合的是Lipson, 1961年他首次采用荧光内窥镜在临床上成功识别了肿瘤组织, 此后出现了荧光物理学与医学中肿瘤学的交叉学科的蓬勃发展, 荧光光谱技术为肿瘤的早期发现提供了一种重要的方法. 目前随着激光技术、光纤技术及组织光学的发展, 体内激光诱发自体荧光光谱联合内窥镜技术在临床上得到应用.

## 1 肿瘤组织自体荧光光谱发生的原理

当低功率的激光照射人体组织表面, 组织中的原子或分子吸收光后会被激发到激发态, 停止激发后, 处于激发态的原子和分子通过能量驰豫过程返回基态时会发出光, 这种光叫做自体荧光. 自体荧光的光谱特征与生物组织的光学特性(吸收、放射、反射和各向异性等)有关. 由于人体不同组织的生化组成和形态结构不同, 因而不同的组织具有独特的光学特性和光谱特征. 人体

## ■同行评议者

周国雄, 主任医师, 南通大学附属医院消化内科

组织内有许多能发荧光的生物分子<sup>[2]</sup>, 例如胶原蛋白(荧光峰: 390 nm)、弹性蛋白(荧光峰: 400 nm)、还原型辅酶 I (荧光峰: 460 nm)、黄素腺嘌呤二核苷酸(荧光峰: 520 nm)和血卟啉衍生物(荧光峰: 630 nm和680 nm)等. 各种物质荧光特性不同.

正常组织和肿瘤组织由于分化不同, 会有不同的生化成分, 或者成分相似, 但各成分比例不同, 例如, 肿瘤组织相对正常组织含较少的黄素腺嘌呤二核苷酸、原型辅酶 I 和较多的血卟啉衍生物, 因此, 正常组织和肿瘤组织在受到同样条件的激发光照射时所产生的自体荧光光谱形状和强度-波长曲线不同, 因而可根据荧光光谱的差异性来区分他们. 已有许多研究表明<sup>[3-7]</sup>, 肺癌组织、肠癌组织、胃癌组织都具有这种特性, 使用荧光光谱法能将他们与正常组织区别开.

## 2 内镜下荧光光谱技术

激光诱导荧光内镜就是将激光诱导荧光技术与内镜(如胃镜、肠镜、腹腔镜等)相结合, 在内镜检查过程中自内镜活检通道插入光导纤维, 利用一定波长的低功率激光照射正常组织与肿瘤组织<sup>[8]</sup>, 诱导产生自体荧光, 并由光导纤维收集, 传输到分析仪器检测, 得到荧光光谱. 再运用各种计算方法, 如多元回归或判别分析, 对荧光光谱进行分析, 得出可靠的诊断信息.

## 3 激光诱发自体荧光光谱联合内镜技术在肿瘤诊断中的临床应用

早期研究者在体外比较了正常组织和肿瘤组织的不同荧光光谱. 1982年, 曾堃 *et al*<sup>[9]</sup>报道了胃癌、肠癌等消化道肿瘤手术切除标本的荧光光谱, 他们发现, 正常组织只有在470 nm处有一高峰值, 而癌组织除了此处的高峰值外在590 nm还有一独特的峰值, 这一独特的峰值命名为癌特征峰. 丁建华 *et al*<sup>[10]</sup>也发现离体乳腺癌组织在535 nm处有高峰, 而正常组织在520 nm处有高峰.

由于体内组织与体外组织在pH和氧化状态等方面存在差异<sup>[11]</sup>, 理化因素可影响光谱的结果, 所以体外光谱资料不能完全反映体内的情况. 因此研究者们将研究方向转向体内, 将荧光光谱技术与可以深入体内的内镜相结合.

Cothren *et al*<sup>[12-13]</sup>分别于1990年和1996年报道了采用激光诱发自体荧光光谱联合内镜技术诊断结肠腺瘤的体内试验结果. 通过普通白光内镜活检孔道, 利用光导纤维将激发光照射至

结肠组织表面, 收集自发荧光进行研究. 研究结果显示结肠腺瘤性和非腺瘤性组织在390 nm的紫外光作为激发光时可以很好地区分出来. 1996年进行的双盲研究中, 88%的病例获得良好的鉴别诊断结果, 特异性和敏感性分别为95%和90%.

李静 *et al*<sup>[14]</sup>用石英光纤通过结肠镜活检孔进入结肠, 采用337 nm氮分子激光作激发光源, 对21例大肠癌患者进行激光诱发荧光光谱检测. 85%的患者的正常组织的主峰明显高于癌组织. 选择荧光强度(400 nm/530 nm)、主峰强度和主峰波长作为参数, 诊断大肠癌的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为85.7%、76.2%、78.3%和84.2%. 2000年, 李静 *et al*<sup>[15]</sup>又报道了以相同的激发光源, 对83例患者的大肠病变组织(包括大肠癌、腺瘤性息肉和慢性炎症)与正常组织进行自体荧光光谱检测, 得出结果, 这种方法诊断大肠癌的敏感性、特异性较高. 作者认为腺瘤性息肉的判别结果可能与组织异型增生的程度有关. 当组织异型增生程度较轻时, 光谱表现为正常, 而组织异型增生程度较重, 尤其是伴有中-重度异型增生时, 光谱表现为异常(癌), 因此他们又对15例伴有中-重度异型增生腺瘤的31条光谱进行了重点分析, 结果87.1%判别为异常(癌), 12.9%判别为正常, 说明激光诱发荧光光谱对伴有中-重度异型增生腺瘤的检出敏感性高于一般腺瘤.

体内自发体荧光光谱联合内镜检查不仅应用于消化系肿瘤, 还用于其他肿瘤. 2005年, De Velda *et al*<sup>[16]</sup>将自发荧光技术应用于口腔黏膜癌前病变的早期检查和分类. 该方法有利于口腔黏膜的病损诊断.

美国Cedars-Sinai医学中心与南加州大学的研究者<sup>[17]</sup>, 研发出新式荧光光谱仪及其应用软件, 能够实时侦测出脑部组织和细胞中的生化、功能、结构上之变化. 帮助神经外科医师们, 在对脑部肿瘤进行手术与诊断时, 能更精确判断出肿瘤的位置.

## 4 激光诱发自体荧光光谱联合内镜技术的发展前景

内镜检查是早期肿瘤的重要手段, 但是目前普通白光内镜诊断早期肿瘤和癌前性病变的敏感性已不能满足临床要求, 荧光诊断技术和内镜的有机结合为探索肿瘤的早期诊断提供了一种全新思路和方法. 并且自体荧光诊断方法不会

### ■应用要点

目前随着激光技术、光纤技术及组织光学的发展, 体内激光诱发自体荧光光谱联合内镜技术在临床上得到应用.

## ■同行评价

本文选题新颖, 条理清楚, 对临床有一定应用价值。

损伤肿瘤组织的生理状态和正常细胞的生理功能, 是一种无侵袭性的诊断技术。

该技术属于分子水平的诊断手段, 理论上只要分子结构甚至组织结构发生改变, 自体荧光就会发生特征性改变<sup>[18]</sup>, 但是在某些情况下对炎症和肿瘤的区别不能非常明确。Cothren *et al*<sup>[13]</sup>和Shomacker *et al*<sup>[19]</sup>体内研究时发现, 当炎症较重时, 黏膜增厚明显, 大部分的激发光不能穿透黏膜层到达胶原含量丰富的黏膜下层, 因此产生的荧光较弱, 出现类似于癌组织的光谱特征。因此该项技术亦有一定的假阳性, 特别对于炎症的区分有一定难度<sup>[20-22]</sup>。在今后的研究中需对不同炎症黏膜组织的荧光光谱进行细致分析, 以克服假阳性, 提高诊断准确率。

从目前的临床研究来看, 荧光内镜的最大优点是能发现癌前病变和提高早期癌的检出率。应当认识到作为一项新技术, 荧光内镜还有许多尚待完善之处。但是亦有理由相信, 随着荧光内镜系统的日益完善和对人体组织荧光产生机制及正常组织与病理组织荧光差异的根本原因的深入探讨, 荧光内镜将可能成为诊断早期肿瘤的有效手段。

## 5 参考文献

- 杨洪勤, 张蕾. 光动力治癌新药卟吩姆钠的研究. 国外医药合成药生化药制剂分册 1998; 19: 32-34
- Kara M, DaCosta RS, Wilson BC, Marcon NE, Bergman J. Autofluorescence-based detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis* 2004; 22: 134-141
- 王伟, 李辉, 孙玉鹂, 周乃康, 刘小兵, 李峻亨. 激光诱发自体荧光光谱区分肺癌组织和正常肺组织的研究. 解放军医学杂志 2001; 26: 149-151
- 王伟, 孙玉鹂, 周乃康, 李辉, 郑梦利, 刘小兵. 激光诱发荧光光谱诊断肺癌的初步临床研究. 中华外科杂志 2001; 39: 364-367
- 彭健, 张阳德. 大肠癌早期内镜诊断进展. 中国内镜杂志 2003; 9: 1-4
- 张阳德, 唐贵林, 刘蔚东, 彭健, 何剪太. 大肠正常组织和癌组织的显微自体荧光差异研究. 中国激光医学杂志 2001; 10: 205-209
- 张阳德, 刘蔚东, 何剪太, 万小平, 李年丰, 彭健. 大肠正常组织和癌组织自体荧光差异病理学基础. 中国内镜杂志 2000; 6: 1-3
- Glanzmann T, Forrer M, Blant SA, Woodtli A, Grosjean P, Braichotte D, van den Bergh H, Monnier P, Wagnières G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tetra(m-hydroxyphenyl) chlorin in the hamster cheek pouch tumor model: comparison with clinical measurements. *J Photochem Photobiol B* 2000; 57: 22-32
- 曾堃, 吴金荣, 杨森, 李景唐, 朱九德, 郭孝达, 阎永芳, 叶衍铭, 金耀根. 活体组织固有荧光光谱的研究-早期粘膜型癌症诊断与治疗的新途径. 自然杂志 1982; 5: 511
- 丁建华, 余虹, 张志麟, 林钧岫. 离体乳腺正常组织、良性瘤及癌的自体荧光光谱. 应用激光 2000; 20: 38-39
- 李伟军, 郭萍, 王振华, 单健. 激光诱发自体荧光光谱在肿瘤诊断中的比较研究. 衡阳师范学院学报 2005; 3: 60-62
- Cothren RM, Richards-Kortum R, Sivak MV Jr, Fitzmaurice M, Rava RP, Boyce GA, Doxtader M, Blackman R, Ivanc TB, Hayes GB. Gastrointestinal tissue diagnosis by laser-induced fluorescence spectroscopy at endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 105-111
- Cothren RM, Sivak MV Jr, Van Dam J, Petras RE, Fitzmaurice M, Crawford JM, Wu J, Brennan JF, Rava RP, Manoharan R, Feld MS. Detection of dysplasia at colonoscopy using laser-induced fluorescence: a blinded study. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 168-176
- 李静, 李世荣, 曹建彪, 高革. 大肠癌组织体内激光诱发荧光光谱分析. 世界华人消化杂志 1999; 7: 164-165
- 李静, 李世荣, 高革, 曹建彪, 李雅君, 李世拥, 于波, 田玉旺. 大肠癌体内激光诱发荧光光谱分析. 中华肿瘤杂志 2000; 5: 398-400
- De Veld DC, Witjes MJ, Sterenborg HJ, Roodenburg JL. The status of in vivo autofluorescence spectroscopy and imaging for oral oncology. *Oral Oncol* 2005; 41: 117-131
- Ashjian P, Elbarbary A, Zuk P, DeUgarte DA, Benhaim P, Hedrick MH. Noninvasive in situ evaluation of osteogenic differentiation by time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy. *Tissue Eng* 2004; 10: 411-420
- DaCosta RS, Andersson H, Wilson BC. Molecular fluorescence excitation-emission matrices relevant to tissue spectroscopy. *Photochem Photobiol* 2003; 78: 384-392
- Schomacker KT, Frisoli JK, Compton CC, Flotte TJ, Richter JM, Nishioka NS, Deutsch TF. Ultraviolet laser-induced fluorescence of colonic tissue: basic biology and diagnostic potential. *Lasers Surg Med* 1992; 12: 63-78
- DaCosta RS, Wilson BC, Marcon NE. Light-induced fluorescence endoscopy of the gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000; 10: 37-69, vi
- Messmann H, Endlicher E, Freunek G, Rümmele P, Schölmerich J, Knüchel R. Fluorescence endoscopy for the detection of low and high grade dysplasia in ulcerative colitis using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation. *Gut* 2003; 52: 1003-1007
- Ochsenkühn T, Tillack C, Stepp H, Diebold J, Ott SJ, Baumgartner R, Brand S, Göke B, Sackmann M. Low frequency of colorectal dysplasia in patients with long-standing inflammatory bowel disease colitis: detection by fluorescence endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 477-482

编辑 李军亮 电编 何基才