

红外光谱技术在医学中的应用

张小青¹, 徐智¹, 凌晓锋^{1*}, 徐怡庄², 吴瑾光²

1. 北京大学第三医院普通外科, 北京 100191

2. 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871

摘要 系统回顾了过去50余年中红外光谱技术的发展创新及在生物医学领域中的研究应用。傅里叶变换红外光谱技术已从对单个细胞水平结构构成与形态的研究进展到组织水平。现代红外光谱技术联合成熟的模式识别技术与组织微阵列技术,为平行大规模测定分子结构提供了可能。此外,红外光谱技术的临床应用为恶性肿瘤的判别提供了可信的参考依据,并可准确判别甲状腺、乳腺、胃肠道及腮腺等组织的良恶性,具有极广泛的应用前景。

关键词 中红外光谱; 生物医学诊断; 组织检测; 恶性肿瘤

中图分类号: O657.3 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2010)01-0030-05

引言

振动光谱所具有的广泛区域可以对分子系统和分子聚集体进行结构、动力学、功能特征方面的探测。联合干涉测量法,光谱数据处理方法以及分子数据库的详细信息,傅里叶变换红外光谱技术已经成为在物理、分析学及生物化学等众多领域中普遍应用的技术。此项技术在生物医学研究中扮演着越来越重要的作用^[1]。中红外光谱的吸收范围大致在 $4\ 000\sim 400\text{ cm}^{-1}$,目前被认为是光谱技术中应用于生物医学诊断中最有发展潜力的一项。在波长 $>10\ \mu\text{m}$ 的区域(或被称为指纹区域)单独的或联合的分子振动可以为每种构成成分提供独特的吸收图谱,因此在分子水平上可直接识别物质构成。

1 早期红外光谱技术在生物医学领域的应用

50余年前,为探测疾病的组织光谱学特征,Blout等^[2]以及Woernley^[3],研究了匀浆后的组织标本,希望借助红外方法寻找疾病指标。使用单束光,对仅有毫克重的组织利用红外光谱技术进行人工扫描设备检测,但敏感性与可重复性均很低。由于对观测到的光谱进行诠释的方法技术尚未建立与发展,因此这个领域最初被完全地抛弃了。

20世纪50~60年代见证了振动光谱学设备的巨大发展,相应的方法技术开始在分析测试实验室被广泛采用。此外,对于生物分子(肽类、蛋白、核酸及磷脂)模型振动光谱的理解进一步发展,并研究了红外与拉曼光谱学在结构-光谱关系中的作用。期间发表了数以千计的生物-振动光谱学研究报道。振动光谱作为一种敏感的方法可探测生物分子二级结构,生物分子的动力学等。在了解相关知识并且接受傅里叶变换方法学进入红外光谱学领域后,光谱学家在20世纪80年代后期再次开始对生命系统进行研究。这些早期研究的目的是想要建立可以对细菌与真菌等病原菌进行分类与鉴别的光谱学系统。现代傅里叶变换红外光谱技术(FIR)可获得细菌菌落大体标本的高质量图谱,新开发的复杂的多变量统计方法可对光谱进行衡量,这两者的联合应用可对菌株进行分离鉴别。此外,革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌及相同菌种的药物敏感性菌株与耐药性菌株也可鉴别。

20世纪90年代早期,首先是由加拿大的Wong等开始致力于探测病理状态下的人体细胞与组织。由于细胞样品的同源性并未得到确认,因此研究的结果可信度不高^[4]。与之相类似,对组织切片进行测定时,数据采集仅几个平方毫米大的区域。因此,早期对癌症关键特征的研究也未得到认可,所采样区域的组织学特征及相对应的光谱并未建立准确的关联。因此,某些早期的研究结果同样不具可信性^[5]。

收稿日期: 2009-02-16, 修订日期: 2009-05-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(50673005)和北京市自然科学基金项目(2072020)资助

作者简介: 张小青,女,1982年生,北京大学第三医院博士研究生 e-mail: ZXQ@bjmu.edu.cn, qing214_1@163.com

* 通讯联系人 e-mail: xiaofengling2005@126.com

2 红外光谱技术在细胞与组织水平的研究进展

20 世纪 90 年代后, 红外光谱技术经历着较快的发展与创新, 在生物医学领域有着更广泛的应用。通过显微镜收集光谱图像, 高质量视觉图像的来源可以精确到组织的某一点上, 可以得到图谱与疾病进展状态之间详细的关系。这些产生仅十余年的显微光谱技术通过这种方法, 绕过了前面所讲的组织异源性的问题。显微光谱成像技术的出现与发展, 以及用于数据分析的模式识别技术的成熟, 可将包含庞大数据量的红外光谱图像转化为人工假色的二维图像, 并且与病理学图像有很高的一致性。组织微阵列技术(TMA)的应用, 为平行大规模测定成千上万组织标本中的分子成分与结构变化提供了可能^[6], 并极大地促进振动光谱成像技术在病理学中的应用^[7]。与常规技术相比, 测定的速度以百倍递增, 且珍贵的组织标本不会因此被破坏。另一个显著的优点是可以研究珍贵的存档标本。此方法可以对所有细胞类型和组织病理类型进行采样, 可以对处于自然状态和丰度下的标本进行数据记录, 在各种处理条件下均可进行采样, 而且可以使用已经建立的标准进行大规模的数据验证。

2.1 红外光谱技术在细胞水平的研究进展

观察单个光谱振动的研究始于 20 世纪 90 年代中期, 此时显微红外光谱仪可在获取数据的几分钟内提供结果^[8]。目前使用非同步加速设备, 可在几秒钟内获得空间分辨率为 10 μm 的单个细胞的核物质与胞浆的光谱学特征。已有研究证实单个不活跃细胞的细胞核与细胞浆的 IR 光谱特征几乎一致^[9]。进一步, 发现这些光谱特征几乎完全由蛋白质所决定, 细胞核区域没有观察到 DNA 信号。在分裂活跃或代谢活跃的细胞中, RNA 的光谱特征多类似于核糖体 RNA, 出现于细胞浆。RNA 信号特征变化极大, 取决于细胞的功能状态。当使用 RNA 酶进行消化后, 这些信号便会消失, 因此明确地表明信号来源于 RNA, 而不是 DNA 或者磷脂类物质。虽然 DNA 标记在代谢不活跃的细胞和非增殖细胞中缺乏, 活跃分裂或代谢活跃的细胞在胞核区域有 DNA 出现的特征。已有报道处于细胞分裂周期的细胞光谱图像^[10]。

Ami 等使用 FTIR 方法对小鼠胚胎干细胞早期自发性的分化进行研究, 利用主成分分析法及线性判别分析(PCA-LDA)将干细胞光谱图依分化时间进行分类, 并识别在分化过程中最显著的光谱变化。通过比较: 未分化胚胎干细胞, 三次传代后的细胞; 分化的胚胎干细胞, 分别在无白血病抑制因子(LIF)培养 4, 7, 9, 14 d 的情况; 分化的胚胎干细胞, 分别在 2, 4, 7 d 的峰位和峰强的变化, 证明 FTIR 可以在分子水平上对胚胎干细胞的分化进行检测, 并可以对培养的胚胎干细胞在不同的分化时间进行监测^[11]。

Sindhuphak 等通过刮勺获取人宫颈组织, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存一个月后离心得到细胞沉淀, 共获得 275 例宫颈细胞标本。通过宫颈细胞红外吸收图谱, 研究分子水平上功能基团的结构变化。结果表明, 部分峰强比值有着显著的变化; 其次, 可以探测到部分峰位的显著变化。研究认为 FTIR 方法的敏

感性为 96.3%, 特异性为 96.4%, 假阴性和假阳性率分别为 3.7% 和 3.6%^[12]。

Gazi 等对来源于不同转移灶的前列腺癌细胞系, 和良性及 Gleason 分级的恶性前列腺组织的石蜡切片进行 FTIR 显微光谱学研究, 采用主成分分析法和线性判别检验(PCA-LDA)进行分析。结果表明, 1 030~1 080 cm^{-1} 峰面积比值可作为诊断性标志。该实验使用主成分分析法, 第一次将来源于不同转移灶的前列腺癌细胞系做出了区分^[13]。

2.2 红外光谱技术在组织研究的进展

宫颈上皮细胞的成熟过程可以通过显微红外光谱技术了解。由于同一标本中正常与异常组织类型光谱的差异与不同组织类型光谱差异的程度几乎相等, 因此使用显微红外光谱成像技术与非监督性统计学方法进行判别。宫颈上皮组织的人工假色图像与组织学图像具有很高的吻合度。原始吸收图谱之间由于差异太小而难以通过肉眼分辨, 通过提取分类图像的光谱数据均值, 可区分不同组织的图谱特征。同样, 对于淋巴结的光谱图像分析结果也证实与组织学的符合度, 并且可以用来区分淋巴结中功能活跃与功能不活跃的淋巴细胞, 这可用于不同淋巴细胞丰度的光谱诊断及外周血中淋巴细胞涂片的筛选。可以肯定地讲, 显微光谱成像技术可敏锐地察觉同一个组织切片上不同组织类型光谱特征的微小差异。Wood 等收集反映宫颈鳞状上皮细胞疾病进展的不同阶段的 10 例标本, 收集腺上皮和鳞状上皮以及宫颈移行带切片标本的光谱图像, 为不同的组织类型建立光谱数据库。使用非监督性统计方法对上述类型与阶段进行区分。结果证明, 非监督性分类方法可以对组织类型进行区分, 并且可以达到区分正常与异常组织的作用。酰胺 I 带和酰胺 II 带所在的区段(1 740~1 470 cm^{-1}) 在组织的解剖、组织学特征与光谱学特征在相关性上有很重要的意义。FTIR 显微光谱技术可以作为诊断宫颈癌的一种具有潜在价值的方法^[14]。

动脉粥样硬化诊断的确立目前仅可依赖动脉直径, 而非基于结构和构成基础。有研究报道使用非破坏性显微红外光谱技术探测 19 例人正常与粥样硬化的动脉组织。其中包括 10 个正常升主动脉活检组织和 9 个升主动脉粥样硬化斑块的活检组织。使用均光谱以替代光谱中由于生物组织内在异源性而产生的差异; 二阶导数被用来提升出现在重叠吸收谱带的化学信息和避免红外光谱中基线漂移的作用。为了突出正常主动脉与动脉粥样硬化主动脉的差异, 使用每一类的均光谱进行比较。对两组的均光谱和光谱的二阶导数采用主成分分析法, 对某些含信息的光谱区域采用 student's *t*-test。正常与粥样硬化的动脉组织的光谱差别主要集中在蛋白质, 如弹性蛋白, 蛋白多糖和胶原纤维的区域(1 750~1 000 cm^{-1})。组织异源性与标本分类通过对单个或均光谱及它们的二阶导数做分层聚类分析。使用蛋白所在区域的谱带, 判断正确率为 100%, 而使用蛋白多糖所在的谱带进行判别, 其区分效能低于蛋白质。这项研究证实显微红外光谱技术所包含的光谱信息可以用来描述组织构成并对不同的组织进行区分。研究表明组织中存在的光谱异源性可通过均光谱减少, 且均光谱仍然包含有鉴别正常与异常组织特征的信息^[15]。

Lasch 等为了能够对组织更好的分类, 将结直肠腺癌组织的光谱进行合并, 比较“类型差异”, 并使用了 3 种不同的分类方法。特定组织区域来源的 IR 光谱应当具有相应的光谱特征。不同类的光谱应当具有较大的图谱差异。即: 类间的差异应当达到最大而类内的差异应当尽可能地小。3 种方法分别为 KM 非分层聚类分析方法; FCM 非分层聚类分析方法; 已经在很多的生物医学 IR 光谱中得到广泛应用 AH 分类方法。空间分辨的显微红外光谱技术联合数字成像技术作为一种强有力的新型工具, 可以用来从组织学标本中提取人工色彩的红外光谱图像。在组织结构分辨中, AH 分类法被证明是最有效^[16]。

良性前列腺增生是老年男性的常见疾患。上皮细胞和间质细胞的增生速率不同。目前尚缺乏对于前列腺分子构成和增生变化直接的生物物理学分析方法。对增生的前列腺组织连续做两张冰冻切片, 一张使用反射 FTIR 显微技术测定, 另一张为 HE 染色对比与图像定位。酰胺 I 带在两种组织中的峰位有差别; 从峰强判断, 间质细胞含有更多的胶原组织^[17]。

目前对前列腺组织有着较为深入、详细的研究。前列腺组织在结构上表现较为复杂, 主要包括被覆腺上皮的腺管, 周围由同源性的间质所支持。前列腺组织包含有血管, 血液, 神经, 神经节细胞, 淋巴细胞甚至结石(由管腔分泌及细胞碎屑构成)等结构。刊登于 Nature 杂志的研究证明, 使用存档的前列腺组织标本, 应用高通量的组织微阵列与 FTIR 显微成像技术, 联合模式识别技术, 光谱图像可反映前列腺组织内在的分子构成及组织病理学特征。此种方法可应用于普通的存档病理学标本, 不需对组织进行染色或者使用分子探针。通过使用相邻未染色的组织切片进行对照, 得到光谱学特征上的差异并可对前列腺组织进行区分^[7]。

另一项较为突出的实验研究为对前列腺石蜡切片组织的 FTIR 研究, 从前列腺其他细胞类型中分离腺上皮细胞, 并且检查上皮细胞的极性是否可以作为探测恶性组织的有效标记。这里所讲的极性指组织学特征, 而不是光学特征。在正常的发育过程中, 上皮细胞的结构为包含细胞核的基底部和包含细胞浆的顶端部。首先检查在不同病理学状态下上皮细胞分类的准确性。进而训练样本的像素只包括前列腺良性组织和前列腺腺癌, 得出结论: 上皮细胞与其他细胞的鉴别通常是独立于组织的病理状态的。之后检查此分类方法是否可以被扩展到细胞水平以决定特定的细胞类型。95% 的前列腺癌来源于上皮, 对这种细胞进行光谱学检查。将上皮细胞的像素进一步分为两类: 富含胞浆的像素和富含胞核的像素。对包含良性和恶性的组织样本进行微阵列检测。计算顶端部与基底部像素的比率。在许多癌症组织中, 上皮细胞的细胞学变化包括失去极性和胞浆增大。因此, 假设胞顶部的病理学状态(前列腺上皮内增生或前列腺癌)可导致胞浆-胞核像素比率的降低。与之对照, 良性增生与良性组织可能含有更大的胞浆-胞核像素比率。可将此作为衡量某一特定细胞类型的良好的测试范例。虽然恶性细胞增加的胞核和胞浆比例较良性细胞常见, 但研究表明, 此结果并不与分类的变化相一致, 只表明变异性增加。然而此趋势是毫无疑问的。与光

谱中任一峰的出现不能够预测组织的病理学状态相似, 此研究中所讲的这个单一的指标也不能够起到预测组织病理学状态的作用。但可以作为附加的指标对组织良恶性的鉴别发挥作用。迄今为止, 这是第一个同时有效地使用形态学和红外成像数据的光谱内容进行疾病诊断的研究。这种方法有效地提升了检验组织样本的速率与质量, 可实现统计学采样和进一步的数据分析以探索分子变化和临床-病理学信息的关联^[18]。

通过红外光谱技术联合 TMA 及高效的统计学方法, 可以达到对细胞、组织进行人工绘图, 模拟组织病理学的真实图像, 对不同类型的细胞、组织予以鉴别和分类, 甚至可以对大规模的组织标本做快速的定性分析, 判定组织类型及组织的良恶性。这在传统的病理学方法中是难以实现的。

3 国内红外光谱技术的研究进展

不同于国外利用石蜡标本进行分析, 国内在较早时期便开展傅里叶变换红外光谱技术对胆石结构与组分的研究。胆石症是我国常见的外科疾病, 色素型胆结石是多发症, 其生成机理不清楚又难于治疗, 北京大学第三医院普通外科周孝思教授为解决此项难题而到北京大学化学学院寻找合作伙伴。吴瑾光教授与徐端夫院士对此课题给予大力帮助与支持, 认为红外光谱技术可成为解决该课题的主要方法, 并制订了初步工作方案。通过多年研究合作, 科研进展已能将色素型胆结石从原来 50% 可溶, 到采用温和配位方法可溶解到 90% 以上, 因而有可能研究结石的主要成分。应用凝胶电泳将分级组份进行分离, 配合红外光谱测试, 证实其中有糖类小分子, 不同分子量分布的蛋白质, 糖蛋白, 从凝胶中形成彩带, 结合红外测定说明有不同聚合度的胆色素高分子生成。这一新进展在 1978 年中华医学会上报告得到医学界的认可, 后发表了多篇论文^[19-25], 为今后开展生物医学学科交叉科研奠定了基础, 并为指导临床治疗提供了新的思路, 胆色素结石成因的研究获教育部科技成果二等奖。研究色素型胆石的组成, 结构和生成机理, 将非线性科学如分形和周期沉淀概念引入生命过程, 此创新性成果荣获 1993 年美国临床基础研究优秀科研奖, 使我国在胆石成因的研究中在国际上处于领先地位, 具有极高的国际影响力。

目前研究侧重于对新鲜离体或在体组织良恶性鉴别的应用上。随着 ATR 探头的应用普及, 此项技术已日臻完善。北京大学第三医院凌晓锋等对利用傅里叶变换红外光谱在恶性肿瘤进行早期诊断中的作用进行系统综述, 总结了消化系统、生殖系统、乳腺癌、呼吸系统、血液和造血系统的傅里叶变换红外光谱研究进展, 认为此方法不仅无创快速, 更提高了恶性肿瘤的诊断水平, 从细胞分子结构水平的变化来诊断, 检验出组织学未能发现的更早期的恶性肿瘤, 并值得进一步深入研究^[26]。

北京大学第三医院与北京大学化学学院在 FTIR 技术检测肿瘤良恶性的课题上多次合作, 在其他临床组织的红外光谱研究中取得了一系列成果。包括应用 ATR 探头测定正常乳腺组织和乳腺癌组织块的傅里叶变换红外光谱, 并用统计学

的方法详细比较了 13 条谱带的 19 个红外光谱指标的差异。结果表明: 乳腺癌组织的红外光谱中与蛋白质、脂类、碳水化合物和核酸相关的谱带同正常乳腺组织之间存在明显的差异。这些差异是应用红外光谱诊断乳腺癌的基础。FTIR 光谱在乳腺癌的临床诊断和治疗方面有着十分美好的前景。

对甲状腺肿瘤患者的组织分别进行体表、术中在体和离体光谱检测研究, 探讨中红外光纤光谱法对甲状腺肿瘤进行无创体表检测的可能性, 对术中红外光谱快速判断组织良恶性的规律性进行了系统研究。将傅里叶变换红外光谱仪与中红外光纤、ATR 探头联用, 对各种甲状腺组织及体表、在体和离体无创红外光谱的测定。发现癌症患者与良性甲状腺疾病患者光谱学差异主要表现在酰胺 I 带, 酰胺 II 带, $1\ 400\ \text{cm}^{-1}$ 谱带, $1\ 300\ \text{cm}^{-1}$ 附近谱带的差异^[27]。

为探讨通过测定乳腺新鲜离体组织傅里叶变换红外光谱, 区分乳腺癌和良性乳腺组织的可行性及机制。联合应用衰减全反射探头与中红外光纤、傅里叶变换红外光谱仪, 检测乳腺手术中切除的新鲜离体乳腺组织例。乳腺癌组织与良性乳腺组织的新鲜离体标本红外光谱有明显差异。代表蛋白质结构的 $I_{1\ 640}/I_{1\ 550}$ 和 $I_{1\ 160}/I_{1\ 120}$ 代表蛋白质与脂类相对含量的 $I_{1\ 640}/I_{1\ 460}$ 和 $I_{1\ 550}/I_{1\ 460}$ 代表脂类结构的 $I_{1\ 460}/I_{1\ 400}$ 以及代表核酸的 $I_{1\ 310}/I_{1\ 240}$, 乳腺癌组织与良性乳腺间差异均有统计学意义。认为傅里叶变换红外光谱技术可用于临床判别乳腺癌和良性乳腺组织, 且具有快速、方便、无创伤的特点^[28]。

用中红外光谱 ATR 方法对 110 例冻存, 89 例新鲜离体胃组织样品, 80 例新鲜胃镜样品进行研究, 同时用中红外光纤法进行 6 例在体原位的检测。110 例冻存样品, 各项指标与病理检测结果的符合率平均可达到 90% 以上。新鲜离体与在体原位组织也大致同病理结果符合。结果表明中红外光谱法用于各种胃炎等胃部疾病和恶性肿瘤的检测是一种有效方

便的方法^[29]。

应用傅里叶变换红外光谱仪, 测定 17 例甲状腺癌和 23 例良性甲状腺疾病术中新鲜离体组织的红外光谱。发现甲状腺良、恶性组织的傅里叶红外光谱之间存在明显差异, 其中恶性肿瘤光谱有以下特征: (1) 甲状腺癌组织的酰胺 I 带明显红移 ($P < 0.01$), 酰胺 II 带却出现蓝移 ($P < 0.05$), 癌组织光谱中 $I_{1\ 640}/I_{1\ 460}$ 和 $I_{1\ 640}/I_{1\ 550}$ 较良性组织明显升高 ($P < 0.01$), 说明恶性肿瘤不仅蛋白质结构上发生了变化, 蛋白质的量化上也有明显变化; (2) 与脂类相关的 $2\ 955, 2\ 920, 2\ 870, 2\ 850$ 和 $1\ 740\ \text{cm}^{-1}$ 谱带出现概率明显变低, 表明癌组织的脂类相对含量降低; (3) 与核酸相关的 $1\ 241\ \text{cm}^{-1}$ 谱带明显蓝移, $I_{1\ 080}/I_{1\ 460}$ 较良性肿物组织有升高 ($P < 0.05$), 表明癌组织中磷酸二酯基团中 PO_2 增加, 因为在癌细胞分裂增生加快, 细胞核内 DNA 含量增加。研究结果表明, 红外光谱有望成为术中快速诊断甲状腺恶性肿瘤的主要方法。

此外, 研究者对结肠癌组织^[30], 良性与恶性多形性腺瘤组织及乳腺癌等多种组织进行 FTIR 光谱学判别组织良恶性进行了有益尝试, 取得了一系列研究进展。虽然目前的红外光谱技术的进步及其在医学研究中应用的成果令人振奋, 但仍有大量的工作亟待完成。此研究的最终目标是为分子病理学研究提供关键性的技术, 并对临床快速诊断提供依据。在目前病理学研究的应用中, 这项技术有着较低的错误率、自动化及经济实用的优点。常规技术只能在癌症出现临床表现时才能做出诊断, 在 FTIR 技术进一步的研究中, 化学成分结构的成像功能将在癌症进展前的早期阶段发现并诊断癌症, 及时地预测癌症的预后并可在手术过程中即时提供图像分析。在红外光谱的实际应用中已经取得了很多重大的成果与发现, 红外光谱技术的巨大进步很有可能完全改变目前对于病理学的认识甚至癌症患者的临床管理。

参 考 文 献

- [1] Petibois C, Deleris G. Trends Biotechnol, 2006, 24: 455.
- [2] Blout E R, Mellors R C. Science, 1949, 110: 137.
- [3] Woernley D. L. Cancer Res., 1952, 12: 516.
- [4] Wong P T, Wong R K, Caputo T A, et al. Proc. Natl. Acad., 1991, 88: 10988.
- [5] Rigas B, Morgello S, Goldman I S, et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 1990, 87(20): 8140.
- [6] Olli-P Kallioniemi, Urs Wagner, Juha Kononen, et al. Human Molecular Genetics, 2001; 10(7): 657.
- [7] Fernandez D C, Bhargava R, Hewitt S M, et al. Nature Biotechnology, 2005, 23(4): 469.
- [8] Jamin N, Dumas P, Moncuit J, et al. Cell. Mol. Biol., 1998, 44(1): 9.
- [9] Lasch P, Pacifico A, Diem M. Biopolymers, 2002, 67(4-5): 335.
- [10] Boydston-White S, Gopen T, Houser S, et al. Biospectroscopy, 1999, 5(4): 219.
- [11] Ami D, Neri T, Natalello A, et al. Biochim. Biophys. Acta, 2008, 1783(1): 98.
- [12] Sindhuphak R, Issaravanich S, Udomprasertgul V, et al. Gynecol. Oncol., 2003, 90(1): 10.
- [13] Gazi E, Dwyer J, Gardner P, et al. J. Pathology, 2003, 201(1): 99.
- [14] Wood B R, Chiriboga L, Yee H, et al. Gynecol. Oncol., 2004, 93(4): 59.
- [15] Rubin S, Bonnier F, Sandt C, et al. Biopolymers, 2008, 89(2): 160.
- [16] Lasch P, Haensch W, Naumann D, et al. Biochim. Biophys. Acta, 2004, 1688(2): 176.
- [17] Li M J, Hsu H S, Liang R C, et al. Ultrastruct. Pathol., 2002, 26(6): 365.
- [18] Bhargava R, Fernandez D C, Hewitt S M, et al. Biochim. Biophys. Acta, 2006, 1758(7): 830.

- [19] Zhou X S, Shen G R, Wu J G, et al. Biospectroscopy(Invited Review), 1997, 3(5): 371.
- [20] Wu J G, Zhou X S, Xu Z, et al. Biospectroscopy(Invited Review), 1997, 3(5): 381.
- [21] LIN Cong, SHEN Tao, YANG Zheng-hong, et al(林 丛, 沈 韬, 杨正红, 等). National Medical Journal of China(中华医学杂志), 1993, 73(6): 544.
- [22] LI Xiao-feng, Soloway R D, WU Jin-guang, et al(李晓峰, Soloway R D, 吴瑾光, 等). Science in China(Series B)(中国科学, B 辑), 1996, 26(1): 52.
- [23] HUI Jian-bin, LIU Hui-zhou, XU Yi-zhuang(惠建斌, 刘会洲, 徐怡庄, 等). Chemical Journal of Chinese Universities(高等学校化学学报), 1998, 19(9): 1359.
- [24] YANG Zhan-lan, WENG Shi-fu, WU Jin-guang(杨展澜, 翁诗甫, 吴瑾光). Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Pekinensis(北京大学学报·自然科学版), 1998, 34(4): 429.
- [25] SUN Ying, YANG Zhan-lan, SHEN Guo-rong, et al(孙 颖, 杨展澜, 申国荣, 等). Science in China(Series B)(中国科学, B 辑), 2001, 31(5): 385.
- [26] LING Xiao-feng, XU Yi-zhuang, et al. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery(中国微创外科杂志), 2003, 3(3): 172.
- [27] XU Yi-zhuang, ZHAO Ying, XU Zhi, et al(徐怡庄, 赵 莹, 徐 智, 等). Chemical Journal of Chinese Universities(高等学校化学学报), 2005, 26(12): 2227.
- [28] ZHOU Su, ZHOU Xiao-si, XU Zhi, et al(周 苏, 周孝思, 徐 智, 等). Chinese Journal of Oncology(中华肿瘤杂志), 2006, 28(7): 512.
- [29] XU Yi-zhuang, XU Zhi, LING Xiao-feng, et al(徐怡庄, 徐 智, 凌晓锋, 等). Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Pekinensis(北京大学学报·自然科学版), 2007, 43(4): 144.
- [30] ZHAO Mei-xian, GAO Xiu-xiang, QI Jian, et al(赵梅仙, 高秀香, 齐 剑, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2008, 38(2): 308.

The Application of Fourier Transform Infrared Technology in Biomedical Sphere

ZHANG Xiao-qing¹, XU Zhi¹, LING Xiao-feng^{1*}, XU Yi-zhuang², WU Jin-guang²

1. General Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

2. College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract The authors systemically reviewed the development of FTIR technology and its innovative advances during the past fifty years. FTIR technique was once abandoned after initial exploration in biomedical fields, which could not confirm its reliability and credibility. After technological innovation and refined numerical analysis methods, FTIR technique has been applied to a wide range of fields, from single cellular to the complex biomedical tissue components. Nowadays, mature and advanced FTIR technology, such as FTIR microspectrometer and FTIR imaging system, with the aid of pattern recognition and tissue microarray, greatly facilitated the large parallel scale investigation of molecular structure. The recent development of FTIR spectroscopic imaging has enhanced our capability to examine, on a microscopic scale, the spatial distribution of vibrational spectroscopic signatures of materials spanning the physical and biomedical disciplines. The integration of instrumentation development, theoretical analyses to provide guidelines for imaging practice, novel data processing algorithms, and the introduction of the technique to new fields. FTIR technique has helped analyze the complex components of bile stones, which persisted to be a vexing problem and causing high death rate in China. Besides, FTIR technology could provide reliable information in discriminating benign and malignancy. It has been used in detecting thyroid nodules, mammary gland, gastrointestinal tract, cardiovascular and prostate diseases, and parotid gland tissue in combination with ATR detecting device, and has broad clinical application prospects. Till now, FTIR technology has achieved the fast and accurate diagnosis for freshly dissected tissues such as discriminating thyroid carcinoma from nodular goiter intraoperatively. However, further investigations need to be done in this sphere to achieve greater accomplishments.

Keywords Mid-infrared spectroscopy; Biomedical diagnosis; Tissue analysis; Malignancy

* Corresponding author

(Received Feb. 16, 2009; accepted May 18, 2009)