

光谱学技术在皮肤恶性肿瘤诊断中的研究进展

赵舒文¹ 张景展² 康晓静²

¹新疆医科大学研究生学院, 乌鲁木齐 830001; ²新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病医学诊疗中心、新疆皮肤性病临床医学研究中心、新疆皮肤病研究重点实验室, 乌鲁木齐 830001

通信作者: 康晓静, Email: drkangxj666@163.com

【摘要】 皮肤恶性肿瘤多发生在光暴露部位。早期诊断并治疗可有效提高患者的生存率。组织病理学检查是临床诊断皮肤恶性肿瘤的“金标准”, 但该检查是一种侵入性操作, 耗时较长且可能出现切口感染、瘢痕形成等风险。近年来, 光谱学技术迅速发展, 光谱学检测具有非侵入、操作简便、实时检测、高灵敏度等特点, 已逐渐应用于皮肤恶性肿瘤的辅助诊断中。该文综述荧光光谱、拉曼光谱、红外光谱等光谱学技术在皮肤恶性肿瘤诊断中的最新研究进展。

【关键词】 皮肤肿瘤; 光谱法; 荧光; 光谱分析; 拉曼; 谱学; 近红外线; 发展趋势

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2022D01D23)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00036

Research progress of spectroscopic techniques in the diagnosis of skin malignant tumors

Zhao Shuwen¹, Zhang Jingzhan², Kang Xiaojing²

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China; ²Dermatology and Venereology Medical Diagnosis and Treatment Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region; Xinjiang Clinical Research Center for Dermatology and Venereology; Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research, Urumqi 830001, China

Corresponding author: Kang Xiaojing, Email: drkangxj666@163.com

【Abstract】 Skin malignant tumors mostly occur in the light exposure site. Early diagnosis and treatment can effectively improve the survival rate of patients. Histopathological examination is the gold standard for clinical diagnosis of skin malignant tumors, but this method is an invasive operation which brings pain to patients and takes a long time, and may cause problems such as incision infection and scar formation. In recent years, spectroscopy technology has developed rapidly. It is a non-invasive real-time detection method, which can be simply operated, and has a high sensitivity. It has been gradually applied to the diagnosis of skin malignant tumors. This paper reviews the application progress of spectroscopy technology, including fluorescence spectroscopy, Raman spectroscopy and infrared spectroscopy in the diagnosis of skin malignant tumors.

【Key words】 Skin neoplasms; Spectrometry, fluorescence; Spectrum analysis, Raman; Spectroscopy, near-infrared; Trends

Fund program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01D23)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00036

皮肤恶性肿瘤是常见的恶性肿瘤之一, 主要包括基底细胞癌 (basal cell carcinoma, BCC)、鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC)、恶性黑色素瘤 (malignant melanoma, MM) 等^[1]。皮肤组织病理是诊断皮肤恶性肿瘤的“金标准”, 但是皮肤组织病理检查操作流程复杂, 基层医院难以开展, 同时具有滞后性和有创性, 不利于病情实时监测。多种非侵入性成像方法如皮肤镜、皮肤超声等已被应用到皮肤肿瘤的辅助诊断, 但检查结果主观性强, 在很大程度上依赖于医师的专业技术水平, 特别是对于缺乏显著特征的早期皮肤肿瘤, 误诊、漏诊率高^[2]。

近年来光谱学技术迅速发展, 已逐渐应用于皮肤肿瘤的检测中^[3]。光谱学技术可利用细胞和组织的荧光、散射和吸收特性, 收集和处理皮肤组织多个位置生物标志物的光谱信

息, 进行定性、定量和结构分析, 有效鉴别恶性肿瘤、癌前病变和良性病理变化特征, 从而有助于皮肤肿瘤的监测、诊断、手术边界评价、治疗及术后评估。同时, 光谱技术属无创检测, 操作便捷, 可以更方便地应用于临床。本文对目前光谱学技术在皮肤肿瘤领域研究的最新进展进行综述, 以期对皮肤肿瘤早期诊断及相关设备的研发提供参考。

一、荧光光谱技术

不同物质受到激发后会发出一定波长的荧光, 这些荧光均有特定的激发能量, 可以被荧光探针特异性识别。荧光光谱即以物质的荧光效应为基础, 通过成像设备创建图像, 以检测皮肤病变中的结构和化学改变^[4]。利用荧光光谱可识别肿瘤组织病理学特征, 如角化过度、新生血管生成、纤维化和弹力增生等^[5]。荧光光谱成像技术目前主要包括分子诊

断技术,如荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH);细胞或活体成像,如双光子荧光显微镜(two-photon-fluorescence microscope, TPFM)、荧光共聚焦显微镜(fluorescence confocal microscope, FCM)、荧光寿命成像显微术(fluorescent lifetime imaging microscopy, FLIM)等^[6]。在改进的荧光成像技术中,TPFM 具有较深的穿透力、较小的光毒性和精确的空点聚焦性,FCM 解决了传统荧光显微镜中焦面模糊的问题,具有高分辨率、高清晰度,并且可进行断层扫描、三维重建。Lai 等^[7]利用 FISH 技术,根据 HE 染色结果选择直径为 0.5 cm 的最可疑区域,对基因及染色体 6p25、6q23、11q13 和 CEP6 进行荧光标记,发现可区分 MM 和良性黑色素细胞病变。Ching-Roa 等^[8]的研究显示 TPFM 与 FCM 能够将荧光染料引入组织标记细胞核和(或)间质,他们使用 1 040 nm 激光从吡啶橙和磺酰罗丹明 101 中激发荧光,发现 BCC 和 SCC 的 TPFM 图像与病理组织学高度一致。Pérez-Anker 等^[9]将 FCM 和反射共聚焦显微镜(reflection by confocal microscopy, RCM)融合,评估了肿瘤的边界、核多形性、细胞核/质比以及细胞核中荧光,发现结合反射和荧光模式的新型共聚焦显微镜使大多数 BCC 特征可视化效果增强,如栅栏状、明亮的肿瘤岛和核多形性等。Romano 等^[10]应用 FLIM 皮肤镜系统对 38 例诊断为结节性 BCC 病变的患者进行荧光寿命成像,他们使用(390±20)、(452±22) nm 和>496 nm 发射带对皮肤自发荧光成像,分别靶向胶原、黄素腺嘌呤二核苷酸和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸自发荧光,结果显示病变中心区域荧光分子在激发态存在的平均时间较长、衰减较慢,FLIM 图像与病理组织学图像高度配准。荧光光谱技术亦可评估肿瘤大小。Vonk 等^[11]通过分子探针特异性靶向癌灶组织进行荧光分子成像,该方法可显著提高病灶的信噪比,有望实现分子、细胞层面的癌灶边界界定,可精准指导术中病灶切除。

二、拉曼光谱技术

激发光受到物质分子结构影响产生的非弹性散射称为拉曼散射,散射光的频率改变形成拉曼光谱^[12],其在生物学特别是肿瘤学中发挥重要作用^[13]。拉曼成像与病理改变相关,如 BCC 的组织病理学和拉曼图像与原发正常结构之间存在高度相关性,而细胞核、角蛋白、胶原等与正常结构有明显差异^[14]。拉曼光谱已被用于各种皮肤病理的体外研究和实时皮肤恶性肿瘤筛查的体内皮肤测量^[15],以实现早期肿瘤诊断和描述皮肤肿瘤侵袭和转移情况。拉曼光谱技术包括空间位移拉曼光谱(spatially offset Raman spectroscopy, SORS)、表面增强拉曼散射(surface enhanced Raman scattering, SERS)、针尖增强拉曼光谱(tip-enhanced Raman spectroscopy, TERS)、相干反斯托克斯-拉曼散射(coherent anti-Stokes Raman scattering, CARS)、激光共振拉曼光谱(laser-resonance Raman spectroscopy, RRS)和共焦显微拉曼光谱技术等。

非黑色素瘤最初在表皮层形成和扩展。Vardaki 等^[16]通过收集偏向不同表皮层的拉曼光子,采用 SORS 对 22 例非黑色素瘤皮肤恶性肿瘤检测,结果显示蛋白质和脂质含量分别与 SCC 和 BCC 类型呈正相关。Dey 等^[17]通过 SERS 成像剂与深度拉曼光谱的结合使用,发现探测深度增加约 40%,能更好地应用于皮肤深层恶性肿瘤的早期监测,且可在空间上

精确识别肿瘤位置。Bratchenko 等^[18]通过结合近红外区域的拉曼光谱和自体荧光光谱对 617 例皮肤肿瘤进行体内诊断,同时分析拉曼和自体荧光组织特征,发现诊断灵敏度水平从 90%到 99%。将拉曼光谱技术与其他成像技术结合,以及进一步优化光谱数据处理的机器学习算法,如将拉曼光谱技术与深度学习辅助 RCM 相结合,应用多元曲线分辨率(multivariate curve resolution, MCR)算法来改进对结构不良痣的诊断^[19],均可以显著提高识别和分类准确率。拉曼光谱亦可帮助外科医师在术前与术中判断肿瘤边缘指导手术切除,确保肿瘤细胞的完全切除,同时尽可能保留健康组织^[20]。随着机器学习和人工智能算法的发展,对拉曼光谱数据进行自动化分析和分类以提高诊断的准确性和效率已逐渐应用于临床。有研究结合主成分分析(principal component analysis, PCA)和支持向量机(support vector machines, SVM)分类模型,对不同类型黑色素瘤细胞实现了共同变异的分类^[21]。机器学习包括卷积神经网络、SVM 机器学习算法、线性判别分析和人工神经网络等在皮肤肿瘤分类中取得了很高的性能^[22],甚至可能是检测突变之间分子差异的有效工具,为临床上广泛应用拉曼光谱提供了可能性。

三、红外光谱技术

红外光谱与拉曼光谱同属分子振动光谱,其不同物质分子可选择性吸收某些波长的红外线,检测红外线被吸收的情况可得到物质的红外吸收光谱^[23]。目前应用于皮肤肿瘤诊断的红外光谱技术按不同波长分为近、中红外光谱,其中利用傅里叶变换技术可将样品吸收的红外光转换为频谱图,通过傅里叶变换红外(Fourier transform infrared, FTIR)光谱分析不同波数下样品吸收的红外光强度^[24]。

Spreinat 等^[25]将近红外光用于均匀宽视场透射照明,建立 1 个近红外多光谱吸收成像装置来研究皮肤组织样品,发现其可区分结节性 BCC、SCC 与 MM。Seoni 等^[26]使用近红外光谱测量氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白和总血红蛋白相对浓度的变化,这有助于对光化性角化病或 SCC 进行分类和分级。Shakya 等^[27]研究了 3 种黑色素瘤细胞株的 FTIR 光谱,观察到光谱之间磷酸盐、酰胺 I、酰胺 II 和酰胺 A 带的积分吸光度差异,且与原发黑色素瘤细胞相比,不对称磷酸盐带和转移细胞的酰胺 I、酰胺 II 吸光度较高,从而有可能表征 MM 的转移潜能。Kyriakidou 等^[28]应用中红外光谱的 FTIR 技术检测不同构象的 DNA 条带,发现黑色素瘤中只有癌变 Z-DNA 的条带显著,而在 BCC 中则同时发现 B-DNA 和 Z-DNA 的特征条,BCC、MM 和痣在特定不同吸收条带强度增加不同。近红外光谱还能推断组织氧化、观察手术区域血流灌注的变化,可以用来评估皮瓣灌注,降低手术风险^[29]。通过计算机学习和存储红外光谱知识,用计算机辅助完成解析更多地用于皮肤肿瘤诊断中,可见/近红外高光谱成像系统结合算法能够自动区分 BCC^[30]。也有研究使用可见/近红外反射光谱对人皮肤黑色素瘤细胞株、成纤维细胞和脂肪组织样本进行检测,发现可以在体外评估这些活体生物细胞的折射率,折射率特征显示出癌症筛查和诊断的潜力^[31]。

四、其他光谱成像技术

上述荧光光谱、拉曼光谱及红外光谱具有各自的优势和局限性(表 1)。随着光谱学技术的深入研究,更多的光谱被

表 1 不同光谱学技术的优势和局限性^[3-4,14-15,26]

光谱学技术	优势	局限性
荧光光谱	灵敏度高、选择性强;灵敏度比吸收光谱测量高 2~3 个数量级且具有 2 种特征光谱	很多物质本身不发生荧光;荧光的产生与化合物结构的关系不明确;干扰因素多,光分解、氧淬灭、易污染
拉曼光谱	无需进行样品制备即可进行测量;谱峰尖锐,更适用于定性差异性分析;激光聚焦面积小,分析样品更精细精确;可应用于自然活性状态下生物大分子的结构及其变化;适用于研究同原子的非极性键振动(—N—N—, —C—C—),可以提供独特的分子指纹	测定的是分子受激发后的反射光,因此产生强烈的荧光干扰将拉曼信号掩盖
红外光谱	不受荧光的影响,也不像拉曼光谱那样加热或热分解样品,因此常与拉曼光谱联合应用;分析速度快、分析效率高、对环境污染少、测试重现性好;适用于研究不同原子的极性键振动(—OH, —C=O, —C—X)	灵敏度相对较低;分析要依赖模型,成本较高

用于皮肤恶性肿瘤的诊断,如太赫兹光谱、漫反射光谱(diffuse reflection spectrum, DRS)、光声光谱(photoacoustic spectroscopy, PAS)等。太赫兹光谱可以检测特定的皮肤结构,如腺体、细胞外基质、毛细血管等,对水分子非常敏感,具有非电离性和良好的穿透能力,有对肿瘤早期诊断、治疗的潜力。DRS 作为辅助诊断已应用于银屑病中,但是在皮肤肿瘤中的应用较少。PAS 结合了光学成像高对比度和声学成像高穿透性的优点,在癌症筛查^[32]、诊断和治疗中起重要作用^[33]。

Yan 等^[34]发现 MM 的吸收系数和折射率在太赫兹光谱下增加,能在健康组织和癌组织之间提供清晰的边缘对比。Zhang 等^[35]利用 DRS 进行皮肤成像,可以区分 BCC、SCC 与光化性角化病, BCC、SCC、光化性角化病与正常组织。Bozsányi 等^[36]使用自体荧光和 DRS 成像鉴别脂溢性角化病与 MM;DRS 亦应用于皮肤肿瘤手术中的癌细胞检测。Wang 等^[37]发现 PAS 可以明显区分出 MM 和皮肤 SCC 的信号增强变化,指导光热疗法应用于 MM。Stridh 等^[38]发现 PAS 可用于区分 MM、SCC 及不同类型的眼周皮肤肿瘤。He 等^[39]对整个皮肤深度的微血管应用光栅扫描光声介观成像,显示良恶性病变之间的差异;Zare 等^[40]发现 PAS 具有术中显微图像控制手术边缘的潜力,允许在肿瘤手术中对微转移和残余肿瘤病灶进行术中成像。

五、总结和展望

尽管光谱学研究目前已取得较大进展,但是光谱学技术在皮肤肿瘤中的临床应用尚处于初级阶段。对多种光谱技术的优势进行互补与融合、形成多模态诊断平台是未来研究的趋势。最近研究集中在人工智能机器学习以及神经网络等模型广泛应用于光谱成像分析处理中。期待光谱学技术能被应用到更广泛的临床研究领域,促进临床分子诊断水平的提高,为皮肤恶性肿瘤的早期诊断与治疗提供更充足的依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 赵舒文:文献检索、论文撰写;张景展:论文修改;康晓静:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Linares MA, Zakaria A, Nizran P. Skin Cancer[J]. Prim Care, 2015, 42(4): 645-659. DOI:10.1016/j.pop.2015.07.006.
- [2] Abu Owida H. Biomimetic nanoscale materials for skin cancer therapy and detection[J]. J Skin Cancer, 2022, 2022: 2961996. DOI: 10.1155/2022/2961996.
- [3] Traynor D, Behl I, O'Dea D, et al. Raman spectral cytopathology for cancer diagnostic applications[J]. Nat Protoc, 2021, 16(7): 3716-3735. DOI:10.1038/s41596-021-00559-5.
- [4] Sanderson MJ, Smith I, Parker I, et al. Fluorescence microscopy [J]. Cold Spring Harb Protoc, 2014, 2014(10): pdb.top071795. DOI:10.1101/pdb.top071795.
- [5] Giovannacci I, Meleti M, Garbarino F, et al. Correlation between autofluorescence intensity and histopathological features in non-melanoma skin cancer: an *ex vivo* study[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(16): 3974. DOI:10.3390/cancers13163974.
- [6] Hobson CM, Aaron JS. Combining multiple fluorescence imaging techniques in biology: when one microscope is not enough[J]. Mol Biol Cell, 2022, 33(6): tp1. DOI:10.1091/mbc.E21-10-0506.
- [7] Lai Y, Wu Y, Liu R, et al. Four-color fluorescence in-situ hybridization is useful to assist to distinguish early stage acral and cutaneous melanomas from dysplastic junctional or compound nevus[J]. Diagn Pathol, 2020, 15(1): 51. DOI: 10.1186/s13000-020-00937-9.
- [8] Ching-Roa VD, Huang CZ, Ibrahim SF, et al. Real-time analysis of skin biopsy specimens with 2-photon fluorescence microscopy [J]. JAMA Dermatol, 2022, 158(10): 1175-1182. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.3628.
- [9] Pérez-Anker J, Ribero S, Yélamos O, et al. Basal cell carcinoma characterization using fusion *ex vivo* confocal microscopy: a promising change in conventional skin histopathology[J]. Br J Dermatol, 2020, 182(2): 468-476. DOI:10.1111/bjd.18239.
- [10] Romano RA, Teixeira Rosa RG, Salvio AG, et al. Multispectral autofluorescence dermoscope for skin lesion assessment[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2020, 30: 101704. DOI:10.1016/j.pdpdt.2020.101704.
- [11] Vonk J, de Wit JG, Voskuil FJ, et al. Fluorescence molecular imaging using cetuximab-800CW in cutaneous squamous cell carcinoma surgery: a proof-of-concept study[J]. Br J Dermatol, 2022, 187(5): 810-812. DOI:10.1111/bjd.21722.
- [12] 周清清,郭景星,许晴,等.拉曼光谱在脑胶质瘤诊疗中的研究与应用[J].中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(9): 566-570. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220507-00144. Zhou QQ, Guo JX, Xu Q, et al. Research and application of Raman spectroscopy in the diagnosis and therapy of brain glioma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(9): 566-570. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220507-00144.
- [13] Shen Y, Yue J, Xu W, et al. Recent progress of surface-enhanced Raman spectroscopy for subcellular compartment analysis[J]. Theranostics, 2021, 11(10): 4872-4893. DOI:10.7150/thno.56409.

- [14] Feng X, Fox MC, Reichenberg JS, et al. Biophysical basis of skin cancer margin assessment using Raman spectroscopy [J]. *Biomed Opt Express*, 2019, 10(1): 104-118. DOI: 10.1364/BOE.10.000104.
- [15] Kourkoumelis N, Balatsoukas I, Moulia V, et al. Advances in the *in vivo* Raman spectroscopy of malignant skin tumors using portable instrumentation [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 14554-14570. DOI: 10.3390/ijms160714554.
- [16] Vardaki MZ, Pavlou E, Simantiris N, et al. Towards non-invasive monitoring of non-melanoma skin cancer using spatially offset Raman spectroscopy [J]. *Analyst*, 2023, 148(18): 4386-4395. DOI: 10.1039/d3an00684k.
- [17] Dey P, Vaideanu A, Mosca S, et al. Surface enhanced deep Raman detection of cancer tumour through 71 mm of heterogeneous tissue [J]. *Nanotheranostics*, 2022, 6(3): 337-349. DOI: 10.7150/ntno.71510.
- [18] Bratchenko IA, Bratchenko LA, Moryatov AA, et al. *In vivo* diagnosis of skin cancer with a portable Raman spectroscopic device [J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30(5): 652-663. DOI: 10.1111/exd.14301.
- [19] Ruiz JJ, Marro M, Galván I, et al. Novel non-invasive quantification and imaging of eumelanin and DHICA subunit in skin lesions by Raman spectroscopy and MCR algorithm; improving dysplastic nevi diagnosis [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(4): 1056. DOI: 10.3390/cancers14041056.
- [20] Lizio MG, Boitor R, Notingher I. Selective-sampling Raman imaging techniques for *ex vivo* assessment of surgical margins in cancer surgery [J]. *Analyst*, 2021, 146(12): 3799-3809. DOI: 10.1039/d1an00296a.
- [21] Qiu X, He T, Wu X, et al. Combining fiber optical tweezers and Raman spectroscopy for rapid identification of melanoma [J]. *J Biophotonics*, 2022, 15(12): e202200158. DOI: 10.1002/jbio.202200158.
- [22] Kwiatek S, Kawczyk-Krupka A, Mańka E, et al. Can fluorescence and autofluorescence imaging be useful in diagnosis of basal cell cancer? Proposition of algorithms [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 30: 101697. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101697.
- [23] 桂斌, 姜楠, 邓倾. 近红外二区荧光成像在肿瘤诊疗中的研究进展 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(2): 120-123. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221019-00314.
Gui B, Jiang N, Deng Q. Research progress of near-infrared II fluorescence imaging in the diagnosis and treatment of tumors [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(2): 120-123. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221019-00314.
- [24] Peñaranda F, Naranjo V, Lloyd GR, et al. Discrimination of skin cancer cells using Fourier transform infrared spectroscopy [J]. *Comput Biol Med*, 2018, 100: 50-61. DOI: 10.1016/j.combiomed.2018.06.023.
- [25] Spreinat A, Selvaggio G, Erpenbeck L, et al. Multispectral near infrared absorption imaging for histology of skin cancer [J]. *J Biophotonics*, 2020, 13(1): e201960080. DOI: 10.1002/jbio.201960080.
- [26] Seoni S, Meiburger KM, Veronese F, et al. Non-invasive analysis of actinic keratosis using a cold stimulation and near-infrared spectroscopy [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2019, 2019: 467-470. DOI: 10.1109/EMBC.2019.8857279.
- [27] Shakya BR, Teppo HR, Rieppo L. Discrimination of melanoma cell lines with Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2021, 254: 119665. DOI: 10.1016/j.saa.2021.119665.
- [28] Kyriakidou M, Anastassopoulou J, Tsakiris A, et al. FT-IR spectroscopy study in early diagnosis of skin cancer [J]. *In Vivo*, 2017, 31(6): 1131-1137. DOI: 10.21873/in vivo.11179.
- [29] Hill WF, Webb C, Monument M, et al. Intraoperative near-infrared spectroscopy correlates with skin flap necrosis: a prospective cohort study [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2020, 8(4): e2742. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002742.
- [30] Calin MA, Parasca SV. Automatic detection of basal cell carcinoma by hyperspectral imaging [J]. *J Biophotonics*, 2022, 15(1): e202100231. DOI: 10.1002/jbio.202100231.
- [31] Shirkavand A, Farivar S, Mohajerani E, et al. Non-invasive reflectance spectroscopy for normal and cancerous skin cells refractive index determination: an *in vitro* study [J]. *Lasers Surg Med*, 2019, 51(8): 742-750. DOI: 10.1002/lsm.23095.
- [32] Zhang M, Wen L, Zhou C, et al. Identification of different types of tumors based on photoacoustic spectral analysis: preclinical feasibility studies on skin tumors [J]. *J Biomed Opt*, 2023, 28(6): 065004. DOI: 10.1117/1.JBO.28.6.065004.
- [33] 陈笑, 于建渤, 陈亮. 光声成像在乳腺癌诊断中的临床研究进展 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(10): 631-635. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220519-00165
Chen X, Yu JB, Chen L. Advances in clinical research of photoacoustic imaging in the diagnosis of breast cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(10): 631-635. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220519-00165.
- [34] Yan Z, Zhu LG, Meng K, et al. THz medical imaging: from *in vitro* to *in vivo* [J]. *Trends Biotechnol*, 2022, 40(7): 816-830. DOI: 10.1016/j.tibtech.2021.12.002.
- [35] Zhang Y, Moy AJ, Feng X, et al. Physiological model using diffuse reflectance spectroscopy for nonmelanoma skin cancer diagnosis [J]. *J Biophotonics*, 2019, 12(12): e201900154. DOI: 10.1002/jbio.201900154.
- [36] Bozsányi S, Farkas K, Bánvölgyi A, et al. Quantitative multispectral imaging differentiates melanoma from seborrheic keratosis [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(8): 1315. DOI: 10.3390/diagnostics11081315.
- [37] Wang P, Yang W, Shen S, et al. Differential diagnosis and precision therapy of two typical malignant cutaneous tumors leveraging their tumor microenvironment: a photomedicine strategy [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(10): 11168-11180. DOI: 10.1021/acsnano.9b04070.
- [38] Stridh MT, Hult J, Merdasa A, et al. Photoacoustic imaging of periorbital skin cancer *ex vivo*: unique spectral signatures of malignant melanoma, basal, and squamous cell carcinoma [J]. *Biomed Opt Express*, 2022, 13(1): 410-425. DOI: 10.1364/BOE.443699.
- [39] He H, Schönmann C, Schwarz M, et al. Fast raster-scan optoacoustic mesoscopy enables assessment of human melanoma microvasculature *in vivo* [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2803. DOI: 10.1038/s41467-022-30471-9.
- [40] Zare A, Shamshirpour P, Lotfi S, et al. Clinical theranostics applications of photo-acoustic imaging as a future prospect for cancer [J]. *J Control Release*, 2022, 351: 805-833. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.09.016.

(收稿日期: 2024-01-25)