

无标记拉曼光谱技术在脑胶质瘤术中的研究进展

陆豆¹ 朱礼君² 周清清³ 许晴³ 卢光明⁴

¹徐州医科大学医学影像学院,徐州 221004;²南方医科大学南方医院超声诊断科,广州 510515;³东部战区总医院放射诊断科,南京 210002;⁴东部战区总医院放射诊断科、南京大学生命分析化学国家重点实验室,南京 210002

通信作者:卢光明, Email: cjr.luguangming@vip.163.com

【摘要】 脑胶质瘤因其浸润性生长和恶性生物学特性,临床治疗面临巨大挑战。实现肿瘤最大范围的安全切除是提升治疗效果与患者生存质量的关键。然而,目前临床术中可视化辅助技术存在灵敏度不足及准确性欠佳等局限。近年来,无标记拉曼光谱技术凭借其非侵入性、诊断迅速且准确性高等优势,不仅能准确诊断肿瘤和精准识别肿瘤浸润边界,还能判定肿瘤分子分型,为胶质瘤手术提供更为快速、精确的指导。该综述介绍无标记拉曼光谱技术在脑胶质瘤手术领域的最新进展及应用状况。

【关键词】 神经胶质瘤;光谱分析,拉曼;发展趋势

基金项目: 科技创新 2030—重大项目(2020AAA0109505);国家自然科学基金(82127806)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241227-00449

Research progress of label-free Raman spectroscopy in glioma surgery

Lu Dou¹, Zhu Lijun², Zhou Qingqing³, Xu Qing³, Lu Guangming⁴

¹School of Medical Imaging, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ²Department of Ultrasound Diagnosis, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ³Department of Diagnostic Radiology, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China; ⁴Department of Diagnostic Radiology, General Hospital of Eastern Theater Command; State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science, Nanjing University, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Lu Guangming, Email: cjr.luguangming@vip.163.com

【Abstract】 Gliomas, with their infiltrative growth and malignant potential, present considerable therapeutic challenges. Maximal safe resection is essential for optimizing patient survival and quality of life. Despite this, existing intraoperative visualization techniques suffer from limited sensitivity and accuracy. Label-free Raman spectroscopy has emerged as a non-invasive, rapidly diagnostic, and highly accurate technique. It accurately diagnoses tumors, identifies infiltration margins, and classifies molecular subtypes, enhancing the precision of glioma surgery. This review summarizes the latest advances and applications of label-free Raman spectroscopy in glioma surgery.

【Key words】 Glioma; Spectrum analysis, Raman; Trends

Fund program: Science and Technology Innovation 2030—Major Projects (2020AAA0109505); National Natural Science Foundation of China (82127806)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241227-00449

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,其浸润性生长是导致预后差的主要原因^[1]。手术切除是胶质瘤最主要的治疗方法^[2]。实现最大程度的安全切除对患者的预后具有决定性意义。影响切除范围的关键因素包括胶质瘤的浸润边界以及肿瘤与重要脑功能区间复杂的解剖关系。因此,辅助胶质瘤手术切除技术的发展显得尤为重要。目前,胶质瘤术中辅助方法主要包括 MRI、超声及荧光成像等。虽然 MRI 软组织对比度优异,但术中使用 MRI 显著延长手术时间,且较高的设备成本也限制其广泛应用^[3];术中超声成本较低,但灵敏度和图像质量欠佳,难以精确区分瘤内水肿与出血,且操作依赖医师经验^[4];荧光引导显微手术应用广泛,但在判断浸润边界时准确性不高,易在瘤周水肿和炎性病变组织区产生假阳性^[3,5]。相较而言,拉曼光谱技

术用于术中辅助具备快速、准确及无创等优势。本文介绍无标记拉曼光谱技术的基本原理,重点综述其在胶质瘤手术中的辅助效能,最后就无标记拉曼光谱技术在术中应用的前景进行讨论。

一、无标记拉曼光谱技术概述

拉曼光谱学是一种基于激光的光谱分析技术。当激光与物质分子发生相互作用时,入射光子将分子激发至一个短暂的虚拟激发态,随后分子通过散射过程返回至其基态。在此过程中,小部分散射事件是非弹性的,即散射光子的能量与入射光子存在差异,这种现象被称为拉曼散射或拉曼效应^[6]。拉曼光谱中的谱峰对应分子内部化学键的特定振动模式(如拉伸、弯曲或剪切),即“分子指纹”。在生物组织中,这些“分子指纹”反映核酸、蛋白质及脂类等关键生物成

分的组成^[7]。无标记拉曼光谱技术主要包括自发拉曼 (spontaneous Raman, SR) 和相干拉曼散射 (coherent Raman scattering, CRS)。SR 是拉曼光谱技术中应用最普遍的一种,能够获取样品的全波数范围内的分子振动信息。其中,600~1 800 cm^{-1} 区间被称为指纹区,包含了丰富的分子结构特征和化学键信息,对生物化学分析至关重要;1 800~2 800 cm^{-1} 是静默区,多数生物样品在该区域内不产生显著的拉曼信号;2 800~3 000 cm^{-1} 的高波数区域则主要反映 CH_2 和 CH_3 基团的伸缩振动模式。SR 构成了 CRS 的基础,后者是一种将 SR 信号放大 1 万倍的技术,主要包括相干反斯托克斯拉曼散射 (coherent anti-Stokes Raman scattering, CARS) 与受激拉曼散射 (stimulated Raman scattering, SRS)。CARS 技术能够实现亚微米级的高分辨率和高速成像。SRS 技术则能够提供卓越的分子特异性和定量化学成像的能力。研究者开发了受激拉曼组织学 (stimulated Raman histology, SRH)——一种基于拉曼光谱差异的组织成像技术,该技术结合了 SRS 成像技术和传统病理组织学的优势,利用 2 845 cm^{-1} (髓磷脂的 CH_2 对称拉伸) 和 2 930 cm^{-1} (蛋白质和核酸的 CH_3 伸缩振动) 2 个拉曼振动模式构建 HE 伪染色图^[8-9]。SRH 不仅突破了拉曼光谱传统上仅用于物质分类的局限,还进一步提供了丰富的组织信息,如细胞的形态、排列方式及组织结构细节。该技术已获得美国食品与药品监督管理局的批准。大量研究表明^[10-12],无标记拉曼光谱技术作为一种前沿的外科辅助工具,在结肠癌、乳腺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤手术中具有应用潜力,尤其在神经外科学领域。

二、无标记拉曼光谱技术在脑胶质瘤术中的应用

1. 脑胶质瘤的诊断。胶质瘤常侵袭运动、语言相关脑功能区,误切正常组织可能导致永久性神经功能缺损。传统方法(如术中冰冻病理)依赖耗时的人工分析,难以实时捕捉肿瘤与正常组织的差异。胶质瘤的发生伴随特征性代谢物改变^[13],无标记拉曼光谱技术通过采集肿瘤的拉曼指纹,能够在分子水平上区分肿瘤组织与正常脑组织。Ji 等^[14]的研究显示,新鲜胶质瘤组织与正常脑组织在 1 080 cm^{-1} (核酸)、2 845 cm^{-1} (脂质) 和 2 930 cm^{-1} (蛋白质) 的光谱峰上存在明显差异,肿瘤组织内核酸、蛋白质含量高而脂质含量相对较低。Riva 等^[15]进一步揭示了 19 个新发现的胶质瘤拉曼峰,这些拉曼峰与胶原、糖原、血红素含量以及钙化等代谢物相关。这些特征代谢物是基于拉曼光谱技术识别胶质瘤的基础。在一项纳入 160 例儿童脑瘤患者的研究中,研究者利用拉曼光谱联合逻辑回归算法构建拉曼模型,该模型在区分胶质瘤与正常脑组织的 AUC 高达 0.94^[16];该研究还分析了拉曼光谱技术区分低级别胶质瘤与正常脑组织的能力,其 AUC 也达到 0.91。另一项研究则采用拉曼光谱技术结合主成分分析 (principal component analysis, PCA)-线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA) 的方法对胶质瘤进行诊断^[17],该分类模型区分肿瘤与正常脑组织的灵敏度、特异性和准确性均达到 100%。上述研究充分证明了拉曼光谱技术在胶质瘤诊断中的高度准确性和可靠性。

Orringer 等^[8]利用 SRH 技术对 131 例患者的肿瘤组织进行成像分析,结果显示 SRH 技术能够精准识别并突出脑肿瘤的关键组织结构特征,其在胶质瘤诊断方面的表现与传

统 HE 染色高度一致 (κ 值:0.93~1.00),诊断准确性高达 100%。在此研究基础上,该团队进一步优化了诊断流程,将术中脑肿瘤诊断的时间缩短至 150 s 内,实现了近实时的自动化诊断,诊断速度较传统技术提高近 1 个数量级^[18],成功展示 SRS 显微镜的临床应用潜力。Di 等^[19]及 Einstein 等^[20]的研究也证实,相比传统冷冻切片,SRH 技术诊断时间更短且准确性相当。此外,SRH 技术也用于疑似复发胶质瘤的诊断^[21],其准确性接近 96%。SRH 技术能够在胶质瘤手术中实时、直观地以图像形式展示拉曼光谱检测结果,这一优势为神经外科医师提供了更为丰富、准确的诊断信息,为临床决策提供了更迅速且可靠的依据。

2. 脑胶质瘤浸润边界的识别。胶质瘤的弥漫浸润性生长模式是导致切除不彻底、术后高复发的主要原因。传统影像手段受限于分辨率不足,难以精确识别肿瘤浸润边界。本团队利用 SR 联合代谢组学分析,揭示了胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 浸润灶与正常脑组织间独特的代谢差异——主要体现为磷脂、核酸、氨基酸及不饱和脂肪酸等成分的变化^[22]。基于此,构建的拉曼分类模型可在癌细胞密度低至 3 个 GBM 细胞/0.01 mm^2 时精准识别微浸润区域。术中“脑漂移”现象导致神经导航定位失准,术中 MRI 无法实时校正,手持式拉曼探针可通过实时获取代谢物振动光谱,动态追踪肿瘤边界。Herta 等^[23]在 166 例 GBM 手术中验证该类探针的临床效能,单独使用时灵敏度为 69%,特异性为 57%;与 5-氨基乙酰丙酸 (5-aminolevulinic acid, 5-ALA) 联合使用时,肿瘤检测的准确性可提高 10%。Jermyn 等^[24]的研究则表明,手持拉曼技术在术中实时检测胶质瘤浸润灶的灵敏度和特异性均在 90% 以上。该团队还进一步探索了在 MRI 强化范围外,拉曼光谱技术识别肿瘤浸润细胞的能力^[25],实验结果显示,即便在肿瘤边界外 2.4~3.7 cm 的区域,拉曼技术仍能准确识别肿瘤浸润细胞,这极大地拓宽了术中肿瘤检测的范围,为拉曼光谱技术在胶质瘤术中应用开辟了新前景。

此外,CARS/SRS 技术识别脑肿瘤边界的能力也被探索。有研究发现 CARS 凭借其独特的化学对比度,可实现对单个浸润性肿瘤细胞的精准定位^[26]。SRS 显微镜通过分析新鲜肿瘤浸润组织细胞密度、轴突密度以及蛋白质与脂质比例等关键参数,对浸润灶进行定量分析。基于这些参数所构建的拉曼模型识别肿瘤浸润灶的灵敏度高达 97.5%,特异性高达 98.5%^[14]。Pekmezci 等^[27]的研究同样验证了 SRH 技术在检测胶质瘤边缘残留微小肿瘤方面的能力,该技术能够清晰地揭示细胞和组织结构的细微特征,包括神经胶质细胞核的大小和边界、神经元周围卫星灶的分布模式以及神经元和轴突的形态特征。Kondepudi 等^[1]近期利用 SRH 联合图像识别技术构建一种名为 FastGlioma 的模型 (图 1),在该前瞻性、多中心的胶质瘤研究中,FastGlioma 检测胶质瘤浸润区域的 AUC 达到 (92.1±0.9)%,显著优于传统图像引导和荧光引导辅助技术。这些数据证实了无标记拉曼光谱技术在识别胶质瘤浸润边界方面的临床应用能力。

3. 脑胶质瘤关键分子检测。2021 年版 WHO 中枢神经系统病理诊疗指南强调,胶质瘤的分子分型直接影响手术范围与术后治疗策略^[28]。然而,术中无法实时获取基因检测结

果,导致切除范围决策滞后。Uckermann 等^[29]基于新鲜冰冻胶质瘤切片发现异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 1 突变型的 DNA 相关光谱强度增加,而与脂质分子振动相关的谱带显著减少,基于 5 个拉曼特征峰 (498、826、1 003、1 174 和 1 337 cm^{-1}) 能快速区分 IDH1 野生型和 IDH1 突变型。另有研究显示,联合 PCA-LDA 构建的拉曼模型可在 15 min 内完成从新鲜组织光谱采集至分类输出的全流程,其灵敏度与特异性分别达到 91% 和 95%^[30]。Hollon 等^[31]基于 SRH 技术开发了一种快速分子诊断筛查工具,该工具能够在几分钟内检测胶质瘤组织的 IDH 突变、染色体 1p19q 共缺失和伴 α -地中海贫血 X 连锁智力低下综合征 (X-linked alpha thalassemia mental retardation syndrome, ATR-X) 基因突变的状态,其准确性分别为 94.2%、91.5%,成功实现了快速准确的分子特征预测。另外一项研究使用便携式光纤激光拉曼散射显微镜对脑肿瘤活体检查组织进行 SRH 成像,结果显示该方法对成人型弥漫性胶质瘤 IDH 和 1p/19q 状态预测的准确性为 93.9%^[32]。与胶质瘤治疗相关的关键分子标志物也逐渐受到研究者的关注。O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 启动子的甲基化状态是胶质瘤预后评估及烷化剂治疗灵敏度的关键标志物^[28]。Wang 等^[33]采用 SRS 显微镜和共聚焦拉曼光谱,通过脂质图分析出 MGMT 高甲基化组与中、低甲基化组在脂滴数量、胆固醇酯比例以及脂质饱和度方面存在显著差异。Liu 等^[34]在冰冻切片上应用深度学习残差网络 (residual network, ResNet) 模型,对胶质瘤治疗相关的分子标志物进行二分类分析,包括 MGMT、端粒酶反转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A/B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B, CDKN2A/B)、染色体 7/10,检测准确性均在 80% 以上。在胶质瘤的联合免疫治疗预测中,程序性死亡配体-1 (programmed death ligand 1,

PD-L1) 的表达情况被视为关键的生物标志物^[35]。本团队创新性地构建机器学习级联的拉曼组织病理学技术,实现了胶质瘤免疫微环境中 PD-L1 表达水平的快速可视化 (全过程 30 min 内),该技术区分高表达 PD-L1 的胶质瘤、CD8⁺ T 细胞、巨噬细胞及低表达 PD-L1 的胶质瘤细胞和无表达 PD-L1 正常细胞的准确性高达 0.99^[36]。总之,无标记拉曼光谱能够在术中快速评估胶质瘤的分子状态,为指导胶质瘤的精准切除与制定个性化治疗方案提供有力指导。

三、总结与展望

无标记拉曼光谱技术凭借其无创、快速、准确性高的优势,在脑胶质瘤术中诊断、边界识别及分子检测方面展现出巨大的应用潜力,但其临床转化仍面临一些核心挑战:(1) 技术异质性是首要障碍。设备参数差异 (如激光波长 785 ~ 830 nm、共聚焦分辨率 0.5 ~ 5 μm) ,加之数据预处理算法 (如基线校正、降维方法) 选择分歧,可能使关键代谢标志物 (如 1 337 cm^{-1} 处的 IDH 突变特征峰) 信息丢失。构建标准化体系成为关键,通过统一术中拉曼核心参数并建立胶质瘤特异性光谱特征库,可提升数据一致性;同时,可建立胶质瘤分子亚型光谱特征库 (覆盖 IDH 突变、1p/19q 共缺失等),为算法开发奠定数据基础。(2) 分析方法适配性不足进一步制约技术效能。依赖单一峰值 (如 1 003 cm^{-1} 苯丙氨酸峰) 进行诊断,易受术中出血 (血红蛋白 1 540 cm^{-1} 峰覆盖) 的干扰,而全光谱模式 (400 ~ 1 800 cm^{-1}) 引入冗余噪声,导致模型泛化性波动。为此,需开发智能算法:基于注意力机制动态加权关键峰并抑制背景噪声,结合数据质量适配不同信噪比场景的深度学习和传统模型。针对术中检测范围局限 (mm^2 级) 与生物噪声干扰,多模态导航系统的集成成为突破口:本团队研发的荧光示踪-拉曼光谱术中导航系统可通过荧光成像勾勒出瘤周浸润灶大致轮廓,再利用拉曼光谱对疑似区域进行快速检测 (检测时长在 1 s 以内),从而实现“粗定位+精检测”的术中导航模式,旨在确保手术过程的流畅与高效,同时大幅

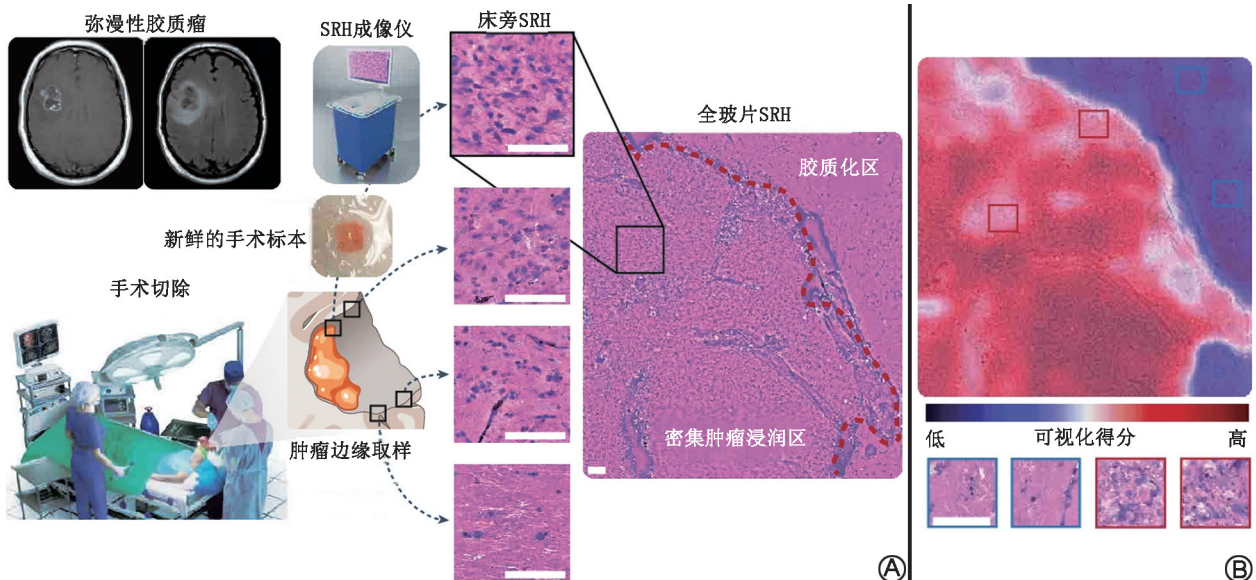


图 1 便携式受激拉曼组织学 (SRH) 成像系统术中工作流程^[1]。A. 术中从手术边缘采集新鲜组织样本,直接装载至 SRH 成像仪,SRH 成像技术可在 10 s 内生成类似 HE 染色的虚拟图像;B. FastGlioma 模型通过分析全玻片 SRH 图像,少量样本可视化实现可解释性,识别高肿瘤浸润概率区域,并生成肿瘤浸润热图,辅助手术决策

提升手术的精准度。未来,本团队计划通过大规模临床试验来进一步验证该系统的临床效果。综上,无标记拉曼光谱技术必将深度融入脑肿瘤切除手术中,成为辅助胶质瘤安全切除、指导术后个体化治疗、延长患者生存期的重要工具。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陆豆:研究实施、论文撰写;朱礼君、周清清、许晴:论文修改;卢光明:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Kondepudi A, Pekmezci M, Hou X, et al. Foundation models for fast, label-free detection of glioma infiltration[J]. *Nature*, 2025, 637(8045): 439-445. DOI:10.1038/s41586-024-08169-3.
- [2] Karschnia P, Dietrich J, Bruno F, et al. Surgical management and outcome of newly diagnosed glioblastoma without contrast enhancement (low-grade appearance): a report of the RANO resect group[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(1): 166-177. DOI: 10.1093/neuonc/noad160.
- [3] Hollon T, Stummer W, Orringer D, et al. Surgical adjuncts to increase the extent of resection: intraoperative MRI, fluorescence, and Raman histology[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(1): 65-74. DOI:10.1016/j.nec.2018.08.012.
- [4] Shi J, Zhang Y, Yao B, et al. Application of multiparametric intraoperative ultrasound in glioma surgery[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6651726. DOI:10.1155/2021/6651726.
- [5] 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.
- [6] Raman CV, Krishnan KS. A new type of secondary radiation[J]. *Nature*, 1928, 121(3048): 501-502. DOI:10.1038/121501c0.
- [7] 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.
- [8] Orringer DA, Pandian B, Niknafs YS, et al. Rapid intraoperative histology of unprocessed surgical specimens via fibre-laser-based stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1: 0027. DOI:10.1038/s41551-016-0027.
- [9] Movahed-Ezazi M, Nasir-Moin M, Fang C, et al. Clinical validation of stimulated Raman histology for rapid intraoperative diagnosis of central nervous system tumors[J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(9): 100219. DOI:10.1016/j.modpat.2023.100219.
- [10] Sarri B, Canonge R, Audier X, et al. Fast stimulated Raman and second harmonic generation imaging for intraoperative gastro-intestinal cancer detection[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10052. DOI:10.1038/s41598-019-46489-x.
- [11] Koya SK, Brusatori M, Yurgelevic S, et al. Accurate identification of breast cancer margins in microenvironments of *ex-vivo* basal and luminal breast cancer tissues using Raman spectroscopy[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2020, 151: 106475. DOI:10.1016/j.prostaglandins.2020.106475.
- [12] Doherty T, McKeever S, Al-Attar N, et al. Feature fusion of Raman chemical imaging and digital histopathology using machine learning for prostate cancer detection[J]. *Analyst*, 2021, 146(13): 4195-4211. DOI:10.1039/d1an00075f.
- [13] Wang LB, Karpova A, Gritsenko MA, et al. Proteogenomic and metabolomic characterization of human glioblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(4): 509-528.e20. DOI:10.1016/j.ccell.2021.01.006.
- [14] Ji M, Lewis S, Camelo-Piragua S, et al. Detection of human brain tumor infiltration with quantitative stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(309): 309ra163. DOI:10.1126/scitranslmed.aab0195.
- [15] Riva M, Sciortino T, Secoli R, et al. Glioma biopsies classification using Raman spectroscopy and machine learning models on fresh tissue samples[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 1073. DOI:10.3390/cancers13051073.
- [16] Jabarkheel R, Ho CS, Rodrigues AJ, et al. Rapid intraoperative diagnosis of pediatric brain tumors using Raman spectroscopy: a machine learning approach[J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4(1): vdac118. DOI:10.1093/noonj/vdac118.
- [17] Livermore LJ, Isabelle M, Bell IM, et al. Raman spectroscopy to differentiate between fresh tissue samples of glioma and normal brain: a comparison with 5-ALA-induced fluorescence-guided surgery[J]. *J Neurosurg*, 2021, 135(2): 469-479. DOI:10.3171/2020.5.JNS20376.
- [18] Hollon TC, Pandian B, Adapa AR, et al. Near real-time intraoperative brain tumor diagnosis using stimulated Raman histology and deep neural networks[J]. *Nat Med*, 2020, 26(1): 52-58. DOI: 10.1038/s41591-019-0715-9.
- [19] Di L, Eichberg DG, Huang K, et al. Stimulated Raman histology for rapid intraoperative diagnosis of gliomas[J]. *World Neurosurg*, 2021, 150: e135-e143. DOI:10.1016/j.wneu.2021.02.122.
- [20] Einstein EH, Abyazova F, Rosenberg A, et al. Stimulated Raman histology facilitates accurate diagnosis in neurosurgical patients: a one-to-one noninferiority study[J]. *J Neurooncol*, 2022, 159(2): 369-375. DOI:10.1007/s11060-022-04071-y.
- [21] Hollon TC, Pandian B, Urias E, et al. Rapid, label-free detection of diffuse glioma recurrence using intraoperative stimulated Raman histology and deep neural networks[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(1): 144-155. DOI:10.1093/neuonc/noaa162.
- [22] Zhu L, Li J, Pan J, et al. Precise identification of glioblastoma micro-infiltration at cellular resolution by Raman spectroscopy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(36): e2401014. DOI:10.1002/advs.202401014.
- [23] Herta J, Cho A, Roetzer-Pejrimovsky T, et al. Optimizing maximum resection of glioblastoma: Raman spectroscopy *versus* 5-aminolevulinic acid[J]. *J Neurosurg*, 2023, 139(2): 334-343. DOI: 10.3171/2022.11.JNS22693.
- [24] Jermyn M, Mok K, Mercier J, et al. Intraoperative brain cancer detection with Raman spectroscopy in humans[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(274): 274ra19. DOI:10.1126/scitranslmed.aaa2384.
- [25] Jermyn M, Desroches J, Mercier J, et al. Raman spectroscopy detects distant invasive brain cancer cells centimeters beyond MRI capability in humans[J]. *Biomed Opt Express*, 2016, 7(12): 5129-5137. DOI:10.1364/BOE.7.005129.
- [26] Galli R, Uckermann O, Temme A, et al. Assessing the efficacy of coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy for the detection of infiltrating glioblastoma in fresh brain samples[J]. *J Biophotonics*,

- 2017, 10(3): 404-414. DOI:10.1002/jbio.201500323.
- [27] Pekmezci M, Morshed RA, Chunduru P, et al. Detection of glioma infiltration at the tumor margin using quantitative stimulated Raman scattering histology[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 12162. DOI:10.1038/s41598-021-91648-8.
- [28] Weller M, Wen PY, Chang SM, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 33. DOI:10.1038/s41572-024-00516-y.
- [29] Uckermann O, Yao W, Juratli TA, et al. IDH1 mutation in human glioma induces chemical alterations that are amenable to optical Raman spectroscopy[J]. J Neurooncol, 2018, 139(2): 261-268. DOI:10.1007/s11060-018-2883-8.
- [30] Livermore LJ, Isabelle M, Bell IM, et al. Rapid intraoperative molecular genetic classification of gliomas using Raman spectroscopy [J]. Neurooncol Adv, 2019, 1(1): vdz008. DOI:10.1093/no-ajnl/vdz008.
- [31] Hollon T, Jiang C, Chowdury A, et al. Artificial-intelligence-based molecular classification of diffuse gliomas using rapid, label-free optical imaging[J]. Nat Med, 2023, 29(4): 828-832. DOI:10.1038/s41591-023-02252-4.
- [32] Reinecke D, Ruess D, Meissner AK, et al. Streamlined intraoperative brain tumor classification and molecular subtyping in stereotactic biopsies using stimulated Raman histology and deep learning[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(17): 3824-3836. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-3842.
- [33] Wang N, Wang J, Wang P, et al. Label-free Raman spectromicroscopy unravels the relationship between MGMT methylation and intracellular lipid accumulation in glioblastoma[J]. Anal Chem, 2023, 95(31): 11567-11571. DOI:10.1021/acs.analchem.3c00967.
- [34] Liu C, Wang J, Shen J, et al. Accurate and rapid molecular sub-grouping of high-grade glioma via deep learning-assisted label-free fiber-optic Raman spectroscopy[J]. PNAS Nexus, 2024, 3(6): pgae208. DOI:10.1093/pnasnexus/pgae208.
- [35] Lee D, Cho M, Kim E, et al. PD-L1: from cancer immunotherapy to therapeutic implications in multiple disorders [J]. Mol Ther, 2024, 32(12): 4235-4255. DOI:10.1016/j.ymthe.2024.09.026.
- [36] Zhou QQ, Guo J, Wang Z, et al. Rapid visualization of PD-L1 expression level in glioblastoma immune microenvironment via machine learning cascade-based Raman histopathology[J]. J Adv Res, 2024, 65: 257-271. DOI:10.1016/j.jare.2023.12.002.

(收稿日期:2024-12-27)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关论文中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位执行 GB 3100/3101/3102—1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示,如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在叙述中,应先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;但如同一计量单位反复出现,可在首次出现时注出法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列法定计量单位数值。凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可使用 mmHg 或 cmH_2O 为计量单位,但首次使用时注明与 kPa 的换算系数。原子量改为相对原子质量(Ar)。分子量改为相对分子质量(Mr)。关于浓度,只有“B 的物质的量浓度”(B 代表物质的基本单元)可以称为“B 的浓度(c_B)”,定义为“B 的物质的量除以混合物的体积”,单位为“ mol/m^3 ”或“ mol/L ”。正确使用以下量的名称:(1)以 B 的体积分数(φ_B)取代习用的 B 的体积百分浓度(V/V);(2)以 B 的质量分数(ω_B)取代习用的 B 的质量百分浓度(W/W 或 m/m);(3)以 B 的质量浓度(ρ_B)取代习用的以“W/V”或“m/V”表示的浓度,单位为“ kg/L ”或“ kg/m^3 ”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A,“A”为斜体字。

本刊编辑部