

tween circulating tumor cells and tumor in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 23251-23262.

[25] MAO C, YUAN J Q, YANG Z Y, et al. Blood as a substitute for tumor tissue in detecting EGFR mutations for guiding EGFR TKIs treatment of nonsmall cell lung cancer a systematic review and Meta-Analysis[J]. *Medicine*, 2015, 94(21): e775-785.

[26] HUR J Y, KIM H J, LEE J S, et al. Extracellular vesicle-derived DNA for performing EGFR genotyping of NSCLC patients[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 15-21.

[27] BEST M G, SOL N, KOOI I, et al. RNA-Seq of Tumor-Educated platelets enables Blood-Based Pan-Cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(5): 666-676.

[28] SUNDARESAN T K, SEQUIST L V, HEYMACH J V, et al. Detection of T790M, the acquired resistance EGFR mutation, by tumor biopsy versus noninvasive Blood-Based analyses[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(5): 1103-1110.

[29] ZHENG D, YE X, ZHANG M Z, et al. Plasma EGFR T790M ctDNA status is associated with clinical outcome in advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 20913-20922.

[30] NEWMAN A M, BRATMAN S V, TO J, et al. An ultra-sensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage[J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 548-554.

[31] CASTELLANOS-RIZALDOS E, GRIMM D G, TADIGOTLA V, et al. Exosome-based Detection of EGFR T790M in plasma from non-small cell lung cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(12): 2944-2950.

[32] LIANG H R, HUANG J B, WANG B, et al. The role of liquid biopsy in predicting post-operative recurrence of non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(7): S838-S845.

[33] LIU Q Y, YU Z B, YUAN S, et al. Circulating exosomal microRNAs as prognostic biomarkers for non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13048-13058.

[34] NILSSON R J, BALAJ L, HULLEMAN E, et al. Blood platelets contain tumor-derived RNA biomarkers [J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3680-3683.

[35] PANTEL K, ALIX-PANABIERES C. Liquid biopsy: Potential and challenges[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(3): 371-373.

(收稿日期: 2018-10-20 修回日期: 2018-12-28)

• 综 述 •

表面增强拉曼光谱在肿瘤实验室诊断中的应用

张晨曦¹, 孙 波³, 刘佳佳¹, 刘书筠¹, 张文丽¹, 高 明¹, 王亚东³,
高 阳³, 吕 虹¹, 张国军^{1,2}, 樊瑜波³综述, 康熙雄^{1,2,3△} 审核

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100071; 2. 北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100050; 3. 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 北京 100191)

摘 要:拉曼光谱技术是一种通过光与物质的相互作用产生的非弹性散射光来进行检测的光学技术, 可以提供细胞、组织或生物流体的化学指纹信息; 表面增强拉曼光谱(SERS)技术是在拉曼光谱技术基础上发展起来的具有更高灵敏度、高分析效率的新技术, 其基本原理是探寻与疾病相关的 SERS 特征谱线, 从分子水平研究新陈代谢的小分子含量及种类的变化。本文简述 SERS 在肿瘤实验室诊断中的应用。

关键词:表面增强拉曼光谱; 肿瘤; 实验室诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.022

中图法分类号:R730.4

文章编号:1673-4130(2019)12-1502-05

文献标识码:A

Application of Surface Enhanced Raman Spectroscopy in tumor laboratory diagnosis

ZHANG Chenxi¹, SUN Bo³, LIU Jiajia¹, LIU Shujun¹, ZHANG Wenli¹, GAO Ming¹, WANG Yadong³,
GAO Yang³, LYU Hong¹, ZHANG Guojun^{1,2}, FAN Yubo³, KANG Xixiong^{1,2,3}

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100071, China; 2. Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents and Clinical Research, Beijing 100050, China; 3. School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

Abstract: Raman spectroscopy is an optical technique for detecting inelastic scattered light generated by

△ 通信作者, E-mail: kangxxtt@sina.com.

本文引用格式: 张晨曦, 孙波, 刘佳佳, 等. 表面增强拉曼光谱在肿瘤实验室诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(12): 1502-

the interaction of light and matter, and it can provide chemical fingerprint information of cells, tissues or biological fluids. Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) is a new technology with higher sensitivity and higher analytical efficiency developing on the basis of Raman spectroscopy, and the basic principle is to explore the characteristic lines related to the disease, in order to study the small molecule content of metabolism from the molecular level. This article briefly describes the application of SERS in clinical laboratory detection of tumors and the prospect for the future.

Key words: Surface Enhanced Raman Spectroscopy; tumor; laboratory diagnosis

目前癌症仍然是世界各地所面临的重大挑战,迫切需要开发用于癌症早期筛查、诊断和术中手术指导的新技术。拉曼光谱作为一种新型分子光谱,检测生物样本时具有免标、不间断、原位检测等多种优势,近几十年里,该技术在生物学领域中的应用日益增加^[1]。拉曼光谱是 1928 年印度物理学家 RAMAN 发现的一种非弹性散射光谱,它用于研究分子的振动,能根据分子的转动能级或振动能级确定分子结构,是一种振动的分子指纹光谱^[2]。拉曼光谱作为一种分子指纹光谱,检测样品具有分析速度快、操作简单、使用范围广、抗干扰能力强等明显的优势^[3]。

表面增强拉曼光谱(SERS)是指将待测物分子吸附在粗糙的纳米金属材料表面,由于拉曼的信号较弱,SERS 技术可使待测物的拉曼信号增强 106~1 015 倍,解决了普通拉曼光谱灵敏度低的问题^[4]。生物体系中与代谢相关的信息主要通过蛋白质、核酸、脂类等生物分子的含量、种类以及结构的变化来体现,近几年 SERS 技术在肿瘤检测方面得到初步发展,原因是癌变的血清中的各个成分会发生微小变化,一般方法很难检测到,而利用 SERS 技术能够检测肿瘤血清及其组织中分子结构、构象的微小变化;由于生物样本信号的荧光背景干扰比较大,SERS 技术可以减弱甚至避免相应的荧光背景干扰,因此根据表面增强拉曼光谱的改变可以对肿瘤进行早期筛查、诊断以及指导治疗^[5-6]。与传统免疫学、电化学等检测技术相比,SERS 技术的主要优点是直接分析、无标记检测、操作简单;同时避免了传统方法中抗体应用,特别是单克隆抗体高花费等问题^[7-8]。

1 表面增强拉曼光谱在肿瘤血清标本中的应用

利用 SERS 技术分析人体血清 SERS,可对血清内含有的各种生物分子的性质是否发生改变有更深层次的了解,从而判断身体功能变化。目前文献报道,利用 SERS 技术可以检测肝癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌、腮腺肿瘤、前列腺癌等血清标本,从而实现疾病的快速筛查、诊断^[9]。

1.1 肝癌 SHAO 等^[10]研究探索了一种快速无损的肝脏疾病检测技术-SERS 技术,实现肝脏疾病的早期诊断、预防和治疗。此实验测试 304 例健康者,333 例肝病患者(48 例慢性乙型肝炎、49 例代偿性肝硬化、48 例失代偿期肝硬化、46 例 0 期肝细胞癌、46 例 1 期肝细胞癌、49 例 2 期肝细胞癌、47 例 3 期肝细胞

癌)和 99 名食管癌患者的血清标本,分别从以下方面进行谱图比较:(1)对比健康者、肝病组、食管癌组发现:在 724、958、1 326 和 1 655 cm^{-1} 位移处,患病组峰高低于对照组,在 638、811、888、1 021、1 132 和 1 218 cm^{-1} 位移处,患病组峰高高于对照组,除 1 655 cm^{-1} 位移处,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);(2)对比慢性肝病组(慢性乙型肝炎、肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期)与肝细胞癌组发现:在位移 1 218、1 339、1 438 和 1 580 cm^{-1} 位移处,慢性肝病组峰高更明显,在位移 811 和 1 021 cm^{-1} 处,肝细胞癌组峰高最明显,除 1 438 cm^{-1} 外,所有峰均显示差异有统计学意义($P < 0.05$);(3)对比慢性乙型肝炎、肝硬化代偿期、肝硬化失代偿这 3 组发现:在 638、681、809、1 068、1 218、1 350、1 444 和 1 661 cm^{-1} 位移处,除 1 218 cm^{-1} ,差异均有统计学意义($P < 0.05$);(4)对比不同分期的肝细胞癌组发现:在位移 684、743、1 021、1 219、1 339、1 441、1 659 cm^{-1} 位移处,除 1 219 和 1 441 cm^{-1} ,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在这项研究中,通过检测血清的 SERS 信号并结合偏最小二乘法-线性判别分析(OPLS-DA)进行光谱分析,结果表明该方法对肝病的分类具有准确率较高、灵敏度高、检测快速等特点。因此,利用 SERS 技术联合 OPLS-DA 是一种肝脏疾病诊断的快速且非侵入性的新技术。

邵丽婷等^[11]通过比较 30 例健康者与 48 例慢性乙肝、48 例肝硬变和 46 例肝癌患者血清之间的拉曼光谱差异,结果表明健康者与 3 组肝病患者血清在位移 625、725、806、947、1 018、1 219、1 131、1 329、1 440、1 580 和 1 660 cm^{-1} 处均有拉曼峰,且峰强弱存在差异;健康者血清在位移 1 096 和 1 395 cm^{-1} 处有强峰,肝病患者血清在位移 887 cm^{-1} 有强峰。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)分别为 0.981、0.966、0.984,结果表明基于 OPLS-DA 的血清 SERS 分类方法可作为肝病早期诊断分类的一种便捷辅助手段。

1.2 乳腺癌 有很多研究报道利用 SERS 技术诊断乳腺癌,VARGAS-OBIETA 等^[12]测试了 12 例早期乳腺癌患者和 15 例健康对照者的血清,通过光谱分析,乳腺癌和对照者之间的主要差异是癌症谱中 622(苯丙氨酸)、642(酪氨酸)、695、714(多糖)、742(脂类)、754、875(色氨酸)和 1 083(磷脂) cm^{-1} 位移处的

强度增加以及在 1 002(苯丙氨酸)、1 155(β 胡萝卜素)、1 328(色氨酸)和 1 556(色氨酸) cm^{-1} 位移处的强度下降。这表明,与健康对照者相比,乳腺癌患者血清中某些生物分子的总 SERS 活性成分的百分比有所增加或减少;并结合主成分分析-线性判别分析(PCA-LDA)分类方法,区分乳腺癌与健康者的灵敏度和特异度分别为 96% 和 87%;初步结果表明,SERS 技术和 PCA-LDA 联用可用于区分对照组和癌症组,并且具有高灵敏度和特异度。

1.3 口腔细胞癌 TAN 等^[13]研究了基于金纳米粒子的血清表面增强拉曼光谱用于口腔鳞状细胞癌的诊断,此实验选取 135 例口腔鳞状细胞癌患者、90 例粘液表皮样癌患者和 145 例健康对照者,通过实验分析得出:与健康对照组相比,口腔鳞状细胞癌组在位移 294、446、548、726、745、1 136、1 263、1 371、1 445 和 1 491 cm^{-1} ,峰高增加,在位移 1 542 和 1 602 cm^{-1} ,峰高降低;与黏液表皮样癌组相比,口腔鳞状细胞癌组在位移 294、1 139、1 263 和 1 491 cm^{-1} 处峰高增加,在位移 1 602 cm^{-1} 处峰高降低;并结合 PCA-LDA 结果显示,口腔鳞状细胞癌可以成功地与健康对照组进行区分,灵敏度为 80.7%,特异度为 84.1%。交叉验证的过程证明 PCA-LDA 分析的结果是可靠的。

1.4 前列腺癌 CHEN 等^[14]利用 SERS 技术实现前列腺癌与良性前列腺增生(前列腺特异性抗原浓度为 4~10 ng/mL)的区分。本实验选取 40 例前列腺癌与 40 例良性前列腺增生的患者血清,前列腺癌组在位移 637、808 和 1 655 cm^{-1} 处有更高的峰强度,而在位移 492、727、743、960、1 314、1 208、1 326、1 445、1 537 cm^{-1} 处显示出更低的峰强度,表明这些差异可能会实现二者的区分,同时结合主成分分析和线性判别分析诊断算法,最终得出结论,SERS 技术可能是一种很有前途的临床工具,用于提高前列腺特异性抗原浓度处于灰色区域的某些前列腺癌患者的活检阳性率。

p53 是一种强大的转录因子,在预防癌症发展和保持基因组完整性过程中发挥着关键作用。在许多肿瘤中,发现该抑制剂基因突变后出现功能失活。因此检测 p53 在癌症的诊断及治疗过程中有着重要的意义^[15]。BIZZARRI 等^[16]利用 SERS 技术联合免疫技术,通过检测患者血清,实现 p53 野生型与突变型的区分,表明该技术为肿瘤的早期诊断提供一种新型检测方法。

2 表面增强拉曼光谱在肿瘤组织标本中的应用

SERS 技术在研究癌症细胞中也有一定的应用,肿瘤组织与正常组织的差异主要表现在细胞水平,包括与正常组织细胞在结构、形态和细胞行为方面存在不同程度上的差异。拉曼光谱作为一种新型的无创检测方法,可以反映正常组织到癌变的恶性转化过程

中的生化组成和结构的改变,不但可以避免组织活检给患者带来的痛苦与负担,而且可以弥补常规检测方式中存在的不足^[17],通过对比正常与异常组织的特征光谱,从而鉴别正常与异常组织,在肿瘤的诊断上有一定应用价值。

2.1 肺癌 佟侗等^[18]利用 SERS 技术检测肺腺癌组织与正常组织,结果表明癌变组织具有比癌旁正常组织更强的拉曼信号峰,并且分析了位于 1 250、1 344、408、1 568、1 608 和 2 560 cm^{-1} 附近的拉曼峰分别与蛋白质的 Amide II 氨基化合物、C-H 弯曲振动、核酸中 CH₃ 的对称变角振动、蛋白质色氨酸惰性环振动、蛋白质酰胺 I 谱带分子间反平行 β -折叠的 C-O 键伸缩振动和蛋白质的巯基(S-H)伸缩振动有关,2 936 cm^{-1} 附近的拉曼峰为蛋白质 CH₂ 的对称伸缩振动和 CH₃ 的反对称伸缩振动共同作用产生。通过此实验表明,Au/Cu NRs 能够作为基底应用于癌组织的 SERS 检测,从而在分子水平上区分正常组织和癌变组织,为病理学诊断提供一定参考。

2.2 胃癌 巩龙静^[19]利用 SERS 技术检测胃癌组织与正常组织,结果表明相比于正常组织,癌组织在 724、1 329、1 367 和 1 597 cm^{-1} 处峰强度较高,在 828 和 1 002 cm^{-1} 处峰强度较低;通过分析,癌组织中大部分蛋白质、糖类及脂类含量较低,核酸含量较高,这是由于癌细胞的新陈代谢较正常细胞活跃,导致大部分的蛋白质、脂类及提供能量的糖类消耗较大,难以在组织和细胞中聚集,因而在癌组织中含量较低。并通过此实验证明了胃组织的 SERS 信号比普通拉曼信号有明显的增强。这就体现出 SERS 作为拉曼光谱衍生技术,继承其优点的同时,还具有高灵敏度、高特异性等优点^[3]。

2.3 脑胶质瘤 UCKERMANN 等^[20]利用拉曼光谱检测人类脑胶质瘤中的 IDH1 突变诱导的化学改变,拉曼光谱分析显示 IDH1 突变型脑胶质瘤中与 DNA 相关的光谱带强度增加,归属于蛋白质的拉曼条带的强度在 IDH1 突变型和 IDH1 野生型脑胶质瘤中有所不同,此外,分配到脂质分子的光谱带亦显著减少。而且通过选择 5 条光谱带(498、826、1 003、1 174 和 1 337 cm^{-1}),实现了利用拉曼光谱对 IDH1 基因型进行分类,正确率为 89%。

3 表面增强拉曼光谱在其他实验室标本检测中的应用

3.1 尿液与前列腺癌 DEL MISTRO 等^[21]利用尿液的表面增强拉曼光谱,对健康者与前列腺癌患者的尿液进行了初探。此实验收集 9 例接受根治性前列腺切除术的前列腺癌患者[年龄(56 $\pm$ 4)岁]与 9 例健康受试者[年龄(64 $\pm$ 5)岁]的尿液标本,联合使用 PCA 发现前列腺癌组和对照组的 SERS 光谱之间的光谱差异,利用光谱数据的主成分分析和线性判别分析建立一种分类模型,最终区分前列腺癌患者与健康

对照组的灵敏度为 100%，特异度为 89%，整体诊断准确率为 95%。结合已有文献得知在拉曼位移 721、958、1 084 和 1 461 cm^{-1} 处的峰全部归属于次黄嘌呤，而通过此次 SERS 分析，得到这种代谢物在前列腺癌样品中比健康对照组中更丰富^[22-23]。即使考虑到本报告中涉及的样本数量非常有限，此方法的初步结果亦表明利用 SERS 技术检测尿液来诊断疾病也是非常有前景的。

3.2 唾液与肺癌 QIAN 等^[24] 等研究了 61 例肺癌患者和 66 例健康对照者的唾液样本，结果显示肺癌患者的峰谱高度低于健康者，且二者之间差异有统计学意义($P < 0.05$)，同时分析了肿瘤相关的 12 个特征峰。统计分析分类时使用支持向量机和随机森林算法，基于支持向量机的留一法交叉验证的灵敏度为 95.08%，特异度为 100%。随机森林法的灵敏度为 96.72%，特异度是 100%。此结果证明 SERS 技术对肺癌检测有潜在应用价值。

3.3 细胞裂解产物与肿瘤分类 HASSOUN 等^[25] 通过 SERS 技术检测细胞裂解物从而实现肿瘤的分类，该实验检测了 Capan-1、HepG2、Sk-Hep1 和 MCF-7 4 株细胞系，建立相应的分类方法以及后期交叉验证，模型的灵敏度、特异度和准确度均超过 96%，通过此研究证明了该技术在细胞鉴定中的应用前景。

此外，亦有研究表明，通过 SERS 技术联合亲和层析方法检测尿液里的修饰核苷，以无创检测手段实现了鼻咽癌患者、食道癌患者与健康志愿者的区分，应用偏最小二乘和线性判别分析(PLS-DA)，其诊断的灵敏度分别为 95.2%、90.9%和 98.1%，特异度分别为 97.2%、98.2%和 95.7%；这些结果证明了这种新方法在非侵入性和无标记癌症筛选、检测方面的巨大潜力^[26]。

4 小结与展望

拉曼光谱作为一种分子指纹光谱，检测样品具有操作简单、检测速度快、检测范围广等明显的优势。SERS 作为其衍生技术，继承其优点的同时，还具有高灵敏度、高特异度等优点，在今后医学诊疗应用中大有前景。通过查阅相关文献可知，不管是利用 SERS 技术检测体液标本或是组织标本，均可以实现快速、精准检测，为临床初筛、诊断、治疗争取最佳时机。但该检测方法亦受到很多限制，比如背景信号干扰、临床应用不成熟、表面增强的基底比如金、银纳米溶胶的制备及应用等，但结合其优势及后期研发、改进措施，该技术有望成为新型医学检测技术。

参考文献

[1] KUMAMOTO Y, HARADA Y, TAKAMATSU T, et al. Label-free Molecular Imaging and Analysis by Raman Spectroscopy[J]. Acta Histochem Cytochem, 2018, 51(3):101-110.

[2] KIRCHER M F. How can we apply the use of surface-enhanced Raman scattering nanoparticles in tumor imaging? [J]. Nanomedicine, 2017, 12(3):171-174.

[3] ZONG C, XU M X, XU L J, et al. Surface-Enhanced Raman spectroscopy for bioanalysis: reliability and challenges[J]. Chem Rev, 2018, 118(10):4946-4980.

[4] 王明栋, 王宗廷, 王凤英. 表面增强拉曼光谱技术研究进展[J]. 化学分析计量, 2016, 25(1):104-107.

[5] 林学亮, 林多, 邱素芳, 等. 鼻咽癌患者唾液的表面增强拉曼光谱研究[J]. 谱学与光谱分析, 2018, 38(8):2430-2434.

[6] 许智宏, 黄伟, 林多, 等. 鼻咽癌组织拉曼光谱研究进展[J]. 光谱学与光谱分析, 2016, 36(8):2518-2521.

[7] BRUZAS I, LUM W, GORUNMEZ Z, et al. Advances in surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) substrates for lipid and protein characterization: sensing and beyond [J]. Analyst, 2018, 143(17):3990-4008.

[8] MA H, SUN X Y, CHEN L, et al. Antibody-free discrimination of protein biomarkers in human serum based on surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. Anal Chem, 2018, 90(21):12342-12346.

[9] 郭晶, 荣振, 肖瑞, 等. 表面增强拉曼光谱在人类血清中的应用[J]. 军事医学, 2016, 40(4):350-352.

[10] SHAO L T, ZHANG A Y, RONG Z, et al. Fast and non-invasive serum detection technology based on surface-enhanced Raman spectroscopy and multivariate statistical analysis for liver disease[J]. Nanomedicine, 2018, 14(2):451-459.

[11] 邵丽婷, 肖瑞, 王升启. 基于表面增强拉曼光谱的肝病血清检测技术研究[J]. 军事医学, 2016, 40(11):888-891.

[12] VARGAS-OBIEA E, CARLOS MARTINEZ-ESPINOSA J, ESMERALDA MARTINEZ-ZEREGA B, et al. Breast cancer detection based on serum sample surface enhanced Raman spectroscopy[J]. Lasers Med Sci, 2016, 31(7):1317-1324.

[13] TAN Y Y, YAN B, XUE L, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of blood serum based on Gold nanoparticles for the diagnosis of the oral squamous cell carcinoma[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1):73-81.

[14] CHEN N, RONG M, SHAO X G, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of serum accurately detects prostate cancer in patients with prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12(3):5399-5407.

[15] ROBLES A I, JEN J, HARRIS C C. Clinical outcomes of TP53 mutations in cancers[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016, 6(9):a026294.

[16] BIZZARRI A R, MOSCETTI I, CANNISTRARO S. Surface enhanced Raman spectroscopy based immunosensor for ultrasensitive and selective detection of wild type p53 and mutant p53R175H [J]. Anal Chimica Acta, 2018, 1029(44):86-96.

[17] 赵倩好, 孙轶华. 拉曼光谱在癌症组织学诊断中的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2018, 32(1):1-6.

[18] 佟倜, 赵洋洋, 付义林, 等. 以 Au/Cu 纳(下转第 1525 页)

的持续合理治疗,病情的不断改善,患者体内血清 SAA、D-D、CG 水平下降明显,且各组间水平差异有统计学意义($P<0.05$),表明监测 COPD 患者体内血清 SAA、D-D、CG 水平有助于辨别其恢复程度及更合理的指导临床用药。研究表明,血清 SAA、D-D、CG 水平与 COPD 患者肺、肝损伤程度呈正相关。

综上所述,对 COPD 患者行血清 SAA、D-D、CG 水平监测,有助于病情诊断、鉴别及病情观察,对临床合理用药具有一定的指导意义。

参考文献

[1] 晏峰,周颖,徐伟珍.慢性阻塞性肺疾病患者血清甘胆酸、C 反应蛋白与肺、肝功能改变的相关性研究[J]. 检验医学,2017,32(2):90-93.

[2] BOZINOVSKI S, HUTCHINSON A, THOMPSON M, et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(3):269-278.

[3] 马丽萍,林珂,林萍,等.冠心病患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体(D-D)水平检测[J]. 心脑血管病防治,2010,10(3):197-198.

[4] 陈永,杨海燕.3 项标志物在高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2015,12(1):9-10.

[5] COLLAZOS J, MENDARTE U, DE MIGUEL J. Clinical value of the determination of fasting glycocholic acid serum levels in patients with liver diseases. A comparison with standard liver tests [J]. Gastroenterol Clin Biol, 1993, 17(2):79-82.

[6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华内科杂志,2007,46(3):254-261.

[7] 莫佳妮,徐双明.血清淀粉样蛋白 A 水平在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床意义[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(1):48-51.

[8] 王会娟,王昌明.慢性阻塞性肺疾病与全身炎症反应相关性的研究进展[J]. 国际呼吸杂志,2011,31(7):531-535.

[9] 郝建,彭晓露,陆学丹,等.老年慢性阻塞性肺疾病患者伴肺性缺氧与肝功能损害的相关性研究[J]. 实用老年医学,2008,22(1):46-48.

[10] 周华俊,王刚.还原型谷胱甘肽治疗肺源性心脏病所致肝损害的临床观察[J]. 中国药物与临床,2004,4(10):796.

[11] 肖学平,周世新,谭金,等.血清淀粉样蛋白 A 水平在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的变化及其意义[J]. 中国现代医药杂志,2014,16(2):23-26.

[12] 林坤培,黎艺,许志定. PCT、NT-Pro BNP 和 D-二聚体水平检测在慢性阻塞性肺疾病患者中的临床价值[J]. 临床医学工程,2017,24(6):827-828.

[13] 李文朴,黎云峰.慢性肺心病急性发作期肝循环障碍研究[J]. 2001,3(6):429-430.

[14] 陈长强,顾志冬,樊绮诗.血清淀粉样蛋白 A 在疾病应用中的研究进展[J]. 检验医学,2012,27(9):776-779.

[15] 李燕舞.慢性阻塞性肺疾病患者血气分析与 D-二聚体纤维蛋白原的相关性研究[J]. 重庆医学,2010,39(12):1592-1594.

(收稿日期:2018-12-18 修回日期:2019-02-13)

(上接第 1505 页)

米棒为基底的肺腺癌组织的特征表面增强拉曼光谱研究[J]. 高等学校化学学报,2017,38(9):1536-1541.

[19] 巩龙静.胃癌组织的表面增强拉曼光谱研究[D]. 青岛:中国海洋大学,2012.

[20] UCKERMANN O, YAO W, JURATLI T A, et al. IDH1 mutation in human glioma induces chemical alterations that are amenable to optical Raman spectroscopy[J]. J Neuro-Oncol, 2018, 139(2):261-268.

[21] DEL MISTRO G, CERVO S, MANSUTTI E, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of urine for prostate cancer detection: a preliminary study[J]. Anal Bioanal Chem, 2015, 407(12):3271-3275.

[22] BONIFACIO A, DALLA MARTA S, SPIZZO R, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of blood plasma and serum using Ag and Au nanoparticles: a systematic study[J]. Anal Bioanal Chem, 2014, 406(9/10):2355-2365.

[23] HU P, ZHENG X S, ZONG C, et al. Drop-coating deposi-

tion and surface-enhanced Raman spectroscopies (DCDRS and SERS) provide complementary information of whole human tears[J]. J Raman Spectrosc, 2014, 45(7):565-573.

[24] QIAN K, WANG Y, HUA L, et al. New method of lung cancer detection by saliva test using surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. Thoracic Cancer, 2018, 9(11):1556-1561.

[25] HASSOUN M, SCHIE I W, TOLSTIK T, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of cell lysates mixed with Silver nanoparticles for tumor classification[J]. Beilstein J Nanotechnol, 2017, 8(10):1183-1190.

[26] FENG S Y, ZHENG Z C, XU Y J, et al. A noninvasive cancer detection strategy based on Gold nanoparticle surface enhanced raman spectroscopy of urinary modified nucleosides isolated by affinity chromatography[J]. Biosens Bioelectron, 2017, 91(5):616-622.

(收稿日期:2018-12-25 修回日期:2019-03-18)