

文章编号: 1000-7032(2026)06-1080-10

## 颅脑损伤组织的拉曼光谱分析与探讨

高岩昊<sup>1,2</sup>, 周立祥<sup>3</sup>, 张立功<sup>1\*</sup>, 景鹏涛<sup>1</sup>, 罗劲松<sup>1</sup>

(1. 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所 特种发光科学与技术全国重点实验室, 吉林 长春 130033;

2. 中国科学院大学, 北京 100049;

3. 吉林大学 第一附属医院, 吉林 长春 130020)

**摘要:** 拉曼光谱技术因其高特异性、对水分不敏感及无损检测的特点, 在识别生物组织构成与结构特征方面具有显著优势。本文初步探讨拉曼光谱分析技术对重度颅脑损伤脑组织中细胞状态差异的鉴定。利用拉曼光谱技术对 1 例神经创伤外科接受手术治疗的重度颅脑损伤患者术中切除的损伤脑组织边缘正常区域、水肿区域及坏死区域的病理组织标本进行分点检测, 获取拉曼光谱信息; 并对在不同取样点采集的拉曼光谱信息, 从拉曼光谱峰的峰形结构、峰强度进行了比较。该项研究为拉曼光谱技术在区分受损与正常脑组织边界方面的潜在应用提供了有价值信息, 并展示了其作为术中快速诊断技术以指导手术治疗的前景。

**关键词:** 颅脑损伤组织; 拉曼光谱技术; 光谱分析

中图分类号: O433.4

文献标识码: A

DOI: 10.37188/CJL.20260029

CSTR: 32170.14.CJL.20260029

## Raman Spectroscopy Analysis and Investigation of Traumatic Brain Injury Tissues

GAO Yanhao<sup>1,2</sup>, ZHOU Lixiang<sup>3</sup>, ZHANG Ligong<sup>1\*</sup>, JING Pengtao<sup>1</sup>, LUO Jinsong<sup>1</sup>

(1. State Key Laboratory of Luminescence Science and Technology, Changchun Institute of Optics,

Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130033, China;

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

3. The First Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun 130020, China)

\* Corresponding Author, E-mail: zhanglg@ciomp.ac.cn

**Abstract:** Raman spectroscopy technology has significant advantages in identifying the composition and structural characteristics of biological tissues due to its high specificity, insensitivity to moisture, and non-destructive testing. This study preliminarily explores the application of Raman spectroscopy analysis in identifying differences in cellular states within brain tissues affected by severe traumatic brain injury. Raman spectroscopy was employed to obtain Raman spectral information through point-by-point detection of pathological tissue specimens from normal, edematous, and necrotic areas at the margins of damaged brain tissue resected intraoperatively from a patient with severe traumatic brain injury treated in neurotrauma surgery. The Raman spectral data collected from different sampling points were compared in terms of peak shape structure and peak intensity. This research provides valuable information for the potential application of Raman spectroscopy in distinguishing boundaries between injured and normal brain tissue, and demonstrates its promise as an intraoperative rapid diagnostic technique to guide surgical treatment.

**Keywords:** traumatic brain injury tissue; Raman spectroscopy; spectral analysis

收稿日期: 2026-01-29; 修订日期: 2026-02-03

基金项目: 吉林省科技发展计划(2021020415YY, SKL202502012JC)

Supported by Science and Technology Development Program of Jilin Province(2021020415YY, SKL202502012JC)

## 1 引言

拉曼光谱技术能提供丰富的生物组织的物质特性信息,而且具有样品制备相对简单的优点,检测可信度高。拉曼光谱技术作为一种行之有效的检测分析方法,目前已被广泛应用<sup>[1-5]</sup>,是现代分析技术的重要检测分析手段之一。在生物检测应用方面,已被应用到制药及医学相关领域的质量控制、成分鉴定、药物鉴别、疾病诊断等<sup>[4-6]</sup>。由于拉曼光谱具有高度的化学特异性,不需要对本标进行染色或标记即可获得丰富的分子信息,故拉曼光谱可以在接近自然状态、活性状态下来研究生物大分子的构成、结构及其变化。

在医学领域,有文献报道拉曼光谱分析技术在肿瘤的早期诊断、生物分子结构分析、细胞器和细胞分析、病毒检测方面等得到了广泛采用和较深入的研究<sup>[4-8]</sup>。在结直肠癌、胃癌、乳腺癌等肿瘤诊断研究中开展了拉曼光谱在临床转化应用和活体的检测探索<sup>[5,9-12]</sup>;在阿尔茨海默病相关蛋白聚集机制研究中,拉曼光谱技术用于确认富含A $\beta$ 40和A $\beta$ 42的蛋白质或多肽,成功区分并定位了富含A $\beta$ 40与A $\beta$ 42的区域,并捕捉到与 $\alpha$ -螺旋结构相关的构象变化<sup>[13-14]</sup>。

颅脑损伤是神经外科常见病、多发病之一,严重地影响患者的生活质量和生存状况。目前,用于颅脑损伤诊断的检查方法包括CT和MRI,常规的影像学检测虽然可以为临床诊断提供一定的依据,但是颅脑损伤患者除病情重、多合并其他系统或器官损伤,若经常搬动患者,不利于患者病情,且频繁检查花费较多,过多接触射线也不利于患者身体,并且诊断也存在一定的主观性。更主要的是不能在术中实时检测,临床上需要一种能在术中实时且随时检测的方法指导手术医生的治疗。拉曼技术的优势在于,拉曼光谱利用了手术标本的振动特征模式指纹,提供了关于其分子组成的特定生化信息。动物颅脑损伤组织的拉曼光谱分析研究已有深入的探索<sup>[15-16]</sup>,人颅脑损伤组织的光谱分析研究报道极少。然而,颅内胶质瘤的拉曼光谱研究工作已被深入地展开<sup>[17-23]</sup>,这方面的研究可以为脑组织损伤的拉曼分析提供借鉴。颅内胶质瘤是脑组织恶性肿瘤之一,通过拉曼光谱峰位移、特征峰强度比、聚类分析等方法,证实正常脑组织与脑胶质瘤组织在1 664  $\text{cm}^{-1}$ 、2 852  $\text{cm}^{-1}$ 、2 882  $\text{cm}^{-1}$ 和2 930  $\text{cm}^{-1}$ 拉曼峰处表现出明显的位

移;Ⅲ级、Ⅳ级脑胶质瘤组织之间在1 235  $\text{cm}^{-1}$ 、1 260  $\text{cm}^{-1}$ 、1 311  $\text{cm}^{-1}$ 、1 360  $\text{cm}^{-1}$ 、1 583  $\text{cm}^{-1}$ 、1 660  $\text{cm}^{-1}$ 、3 160  $\text{cm}^{-1}$ 和3 300  $\text{cm}^{-1}$ 处也表现出明显的拉曼峰位位移,并且拉曼峰强度比在某些峰之间表现出显著的改变<sup>[17-22]</sup>。

本研究通过拉曼光谱技术获得严重颅脑损伤组织周围的主成分的拉曼光谱,经分析归类,通过拉曼光谱可以检测蛋白质的相关峰位和强度,从而协助区分不同状态的脑细胞特征<sup>[17-18]</sup>,确定正常、水肿及坏死脑组织的拉曼光谱的基本特征。正常脑细胞具有丰富的蛋白质组分,而水肿和坏死脑细胞中的蛋白质含量可能降低。而且由于损伤及伤后脑组织的生化响应,生物组织的体液环境和生化环境发生变化,也会影响到脑组织构成物质的结构变化,在对应的脑组织区域的拉曼光谱会相应地发生改变(包括峰位、峰强度比)。环境改变可能引发物质所处区域的局部电极性特征变化,造成蛋白分子或其他物质结构或构型的扭曲和变形,从而产生对应的拉曼峰位移动。而生化过程还会造成脑组织构成物的组分比例变化,也就会引发拉曼峰强度比的改变,若产生新的分子或新结构,必会引发新的一组拉曼峰的形成,当然这些新出现的峰可能非常弱。

本文通过拉曼光谱分析技术收集不同脑组织或细胞中的特征分子所显示的光谱,分析和提取特征光谱,从而用于指导临床诊断工作和确定拉曼光谱在颅脑损伤后的脑组织细胞状态鉴定作用。

## 2 实验

### 2.1 样本获取与处理

本研究的样本是来自吉林大学第一医院神经创伤外科一例接受手术治疗重度颅脑损伤患者的术中切除组织病理标本。患者已经过头部CT检查证实诊断。经手术切除的病灶脑组织标本选取为病理样本,经过生理盐水冲洗去除混有的血凝块组织,按正常、水肿及坏死脑组织区域分开,然后以显微镜载玻片(Thermo scientific)为载体,压以盖玻片(Menze glaser)制备拉曼光谱测试样本。相应区域的样本也作为病理切片样本,做了病理分析。图1上、中、下三个照片对应脑组织样本正常、水肿及坏死脑组织区域的病理分析照片。

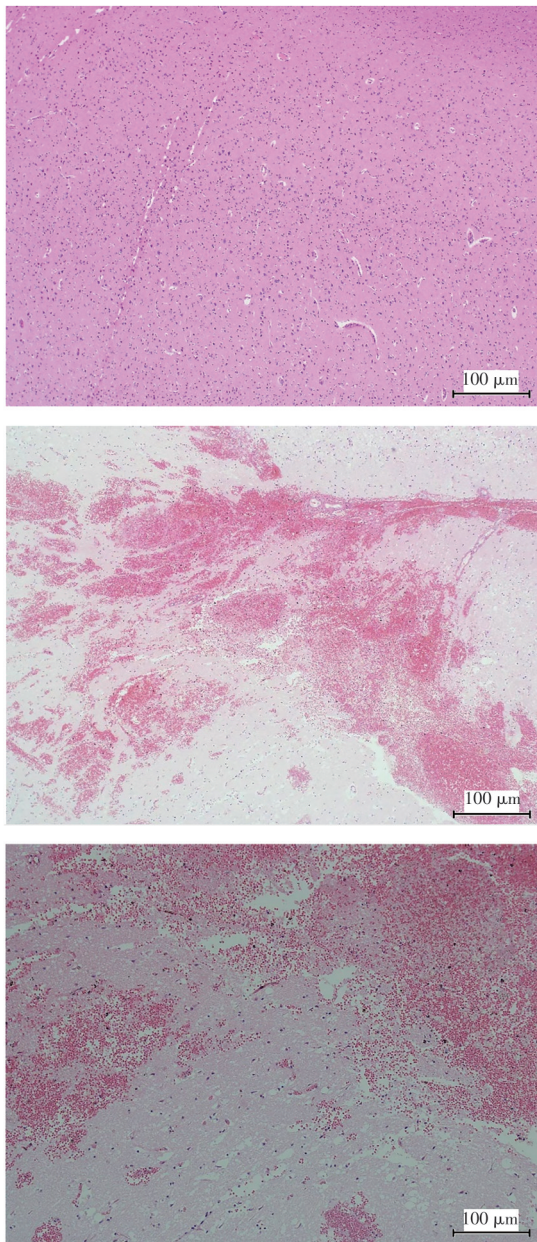


图1 病灶脑组织标本正常、水肿及坏死脑组织区域的病理分析照片,上图为正常区域,中图为水肿组织区,下图为坏死组织区

Fig.1 Pathological analysis photographs of brain tissue sections from the lesion specimen, illustrating normal architecture (upper), edematous changes (middle), and necrotic regions (lower)

## 2.2 样本光谱实验

样本载玻片置于一个配有二维水平位移台的显微拉曼光谱仪上,以便于选取样品不同的位置点。光源为532 nm单纵模激光器(长春新产业),光源输出功率为100 mW,经分光分出一束功率为5 mW光导入拉曼测试系统作为拉曼光谱激发源,拉曼测试系统配有BX53显微镜和相机成像系统

(Olympus)。做拉曼光谱测试时,采集物镜采用平场半复消色差100×物镜,进行成像时,用低放大倍率的常规物镜;光谱仪为PI IsoPlane 320A配有液氮制冷(-120 °C)CCD面阵成像探测器(PI PyLoN 400BR),其光谱分辨率为 $1.5 \text{ cm}^{-1}$ 。拉曼光谱测试参数:CCD采样时间2 s,光谱采集次数5次叠加。

为扣除盖玻片和载玻片的拉曼散射信号影响,在样本测试之前,先测量了无生物样品的盖玻片与载玻片的散射光谱,确认没有测到拉曼光谱信号和荧光信号。

样本组织拉曼光谱测试过程如下:先在白光灯照明下,利用光学显微成像摄取被测样本在低倍率下大视野范围的图像,由二维平台移动样本,让有纹理结构的部位处于图像中心附近,再用高倍率的物镜选取待测位的高分辨率图像;然后改用平场半复消色差100×物镜,导入激光,在视野的中心位置测量样本的拉曼光谱。

选择在显微镜图像有组织纹理结构的脉络位置采集拉曼光谱,同时为了做比对,也在平整无细节结构的区域取个别点位采集拉曼光谱。选择测试点位的原则为:在显微图像显示有纹理结构的脉络区域做多点测试,以反映出纹理结构的拉曼光谱特性。

## 3 结果与讨论

病理分析彩色照片如图1所示,呈现出脑组织的特异结构特征。这种特异的结构构象由特定的蛋白等不同构成物的含量和空间分布的差异形成一定分布构象,在大脑受到损伤时,受损区域的蛋白质和核酸的构象会发生变化。病理分析可以通过图像的改变来判定脑组织受损引起的水肿、坏死状况,并以此来辅助临床医生的诊断。在本研究中,以拉曼光谱技术对病理切片中的特异区域进行分区测试,通过解析其光谱的特异性分布,展示其特异结构组织部位病理学的结构信息。但为了获取上述效果,必须首先准确地了解特异结构的不同位置上构成物的拉曼光谱,并且这些光谱有明显差异性来体现出组织的特异结构。

图2给出了病理样本脑组织的水肿区在拉曼光谱仪配备的20×物镜成像光学显微镜下拍摄的脑组织结构图像。20×物镜的图像类似于病理分析照片局部区域的相近放大结构,与病理照片一致。水肿区的显微图像有明显结构分区特征,如图2中的红圈1区(红色结构区)具有特异结构的纹理,而红圈2部分是无结构化但有离散点的白色区域。

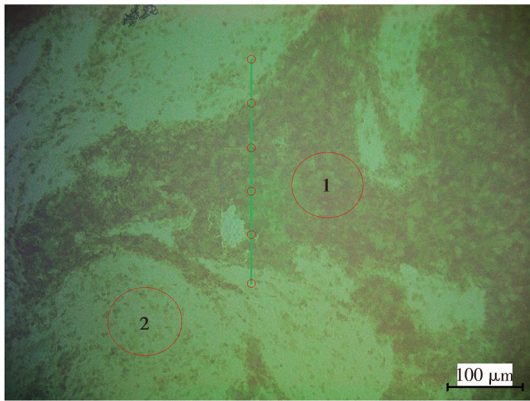


图 2 20×显微物镜下水肿组织区域样品的形貌结构显微照片。红线圈+数字是不同区的指示,中间的绿线是光谱线扫描测试的指示线

Fig.2 Morphological micrograph of the edematous tissue region sample under a 20× microscope objective. The red circles with numbers indicate different zones, while the green line in the center is the indicator for the spectral line scanning test

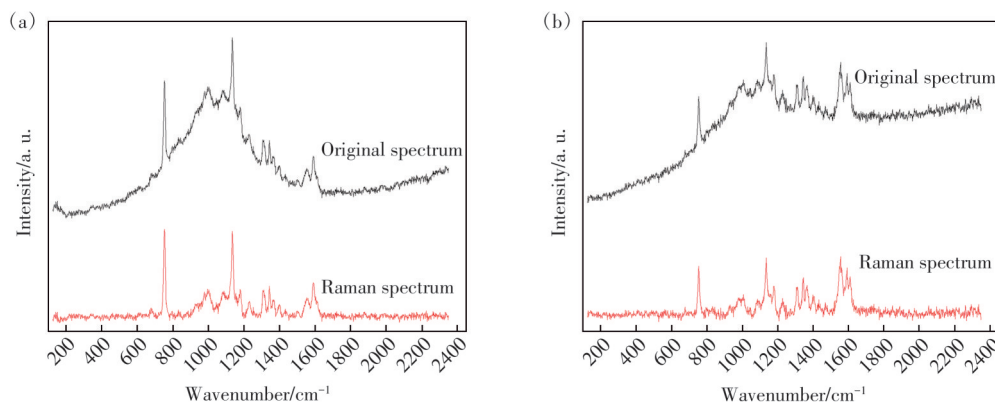


图 3 水肿组织具有纹理结构区检测到的光谱信号和分解出的拉曼光谱,原始检测的光谱信号(上图)包含了拉曼信号和脑组织构成物的荧光信号,下图为扣除荧光背景后脑组织拉曼光谱;(a)对应图 2 中红色纹理脉络区的浅色环区;(b)对应图 2 中红色纹理脉络区的深色区域

Fig.3 Spectral signals detected in the edematous tissue texture area and the extracted Raman spectra. The original spectral signals (upper panel) comprise both Raman signals and fluorescence signals from brain tissue constituents. The lower panel shows the Raman spectrum of brain tissue after fluorescence background subtraction. (a) Corresponds to the light-colored ring region in the red-textured vascular area in Fig.2. (b) Corresponds to the dark-colored spots in the red-textured vascular area in Fig.2

水肿样本组织特异性结构区的相邻不同部位拉曼光谱(图 3(a)与图 3(b)下半部分)的总体拉曼峰基本一致,但在 1 600 cm<sup>-1</sup>附近的两个峰相对强度有明显改变,几个强的散射峰(750 cm<sup>-1</sup>、1 100 cm<sup>-1</sup>附近)相对 1 600 cm<sup>-1</sup>组峰的强度比也有略微变化。

水肿样本中特异结构的纹理脉络区不同位置的拉曼光谱特征如图 3 所示,拉曼光谱出现的差异表明拉曼光谱可以检测出脑组织的纹理结构信息。由于特定结构的分子具有自身特征性的拉曼

我们在红圈指示的区域选取不同的位置来测试光谱信号。在红圈 2 对应的白色区域,该区域在 532 nm 激光激发下,有较强的荧光信号,但未获得清晰明确的拉曼信号。水肿区具有特异结构的纹理脉络区(对应 1 区),有两类特征结构:即深红色色斑区和围绕色斑的浅色区域。在 532 nm 激光激发下,我们获得的光谱明显地显示脑组织的构成物不仅有拉曼散射还有较强的荧光,荧光未表现出明显的特异性,在不同区域都呈现强度变化的宽带谱发射。图 3(a)上图是在纹理脉络区红圈 1 中对应深红色色斑位检测获得的光谱信号,图 3(b)上图是圈 1 区的浅色环区检测获得的光谱信号。本研究采用了分波段区多峰拟合,荧光用宽谱高斯线形和拉曼散射峰一起采用 Origin 软件来迭代拟合,确定荧光与背景信号光谱分布。通过扣除荧光的光谱背景获得了对应位置的拉曼散射光谱,如图 3(a)、(b)中的底部光谱。

光谱,图 3(a)、(b)的拉曼光谱差异说明样本不同构成物在不同部位的占比以及空间分布密度是非均一的。

根据文献报道,脑组织构成细胞里包括蛋白质、核酸以及脂类,通过拉曼光谱可以探测到细胞结构的变化,包括蛋白质和核酸的构象变化等<sup>[13,18]</sup>。依据拉曼散射理论<sup>[19]</sup>,拉曼散射是由感生偶极子产生,感生偶极子强度取决于诱导极化率张量( $\alpha'_{ij}$ )<sub>k</sub>,诱导极化率张量可由下式表述:

$$\left(\mathbf{a}'_{ij}\right)_k = \left(\frac{\partial \mathbf{a}_{ij}}{\partial q_k}\right)_0, \quad (1)$$

其中 $\left(\mathbf{a}'_{ij}\right)_k$ 是极化率张量 $\mathbf{a}$ 的 $ij$ 分量在平衡位置对于振动的简正坐标 $q_k$ 所取的导数。某一分子振动模式拉曼活性的条件是,极化率张量至少有一个分量相对该振动模式下简正坐标在平衡位置具有非零梯度,即分子振动模式引导的极化率变化斜率不为零,该值与分子该振动模式的对称性有直接关联。若分子由于环境原因变形,该振动模式的对称性必定改变。拉曼散射峰位是对应振动模式的振子弹性模量强度。因此,通过适当的拉曼组峰分析,可以获知相应的物质分布与细胞环境信息,细胞中的某一类分子在激光的作用下,依据分子结构构象,可以探测到该类分子的一组独有的特征拉曼散射峰。一般地,散射峰强度与该分子的浓度成线性正关联,即在光场作用区内浓度越高,该组特征拉曼散射峰越强;再者,拉曼散射峰的峰位和散射峰的线宽会受到分子所处的微环境影响,如环境压力(分子受到挤压)、脑液的pH值、不同离子浓度(如钠、钾、磷离子)、分子微环境的变化会造成分子的扭曲、分子的对称性微变、分子与分子间的作用等,这些改变会产生拉曼散射峰位的移动和峰的宽化,同时峰的峰值强度降低,特别是组谱峰中的某些对分子对称性敏感的峰,甚至会消失。

实验发现,随着测试部位调整,纹理结构区获得的拉曼谱峰强度相对比值会有略微地但保持在一定范围内的波动;在跨结构的尺度范围,检测光谱强度会有强烈改变。

我们在图2样品中心区域纵向沿一条线(图中绿线)等间隔选取6个点(对应绿线上圆环位置附近),测试其光谱,如图4所示。图4清晰地表明,在中间区域沿着纵向,在中心即有结构的区域,拉曼散射信号很强,而在边缘特异无结构的位置,在200~2000 $\text{cm}^{-1}$ 波数范围内,几乎观测不到拉曼散射信号。但在某些区域却有很强的荧光,这种荧光应该与某种蛋白有关。它的荧光发射峰在560 nm及黄绿光波段,在更大的波段范围测试显示,其荧光光谱600~700 nm即红光波段还有一个宽谱的强荧光发射。这些荧光是否与脑组织受到刺激或伤害而产生的某种特异物质释放有关,还有待研究。

上述检测获得的光谱扣除荧光和背景散射

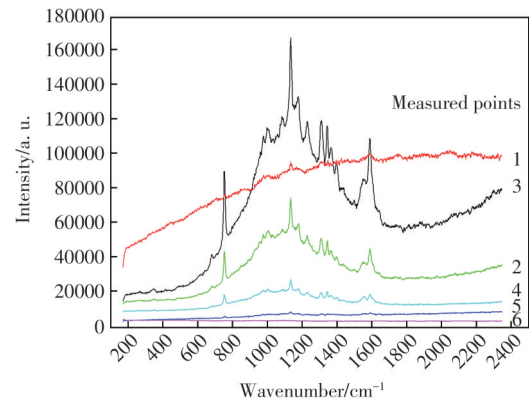


图4 在样本上沿着纵向线(图2中的绿线)等间隔取6个位置处的测量光谱

Fig.4 The measured spectra obtained at six equidistant positions along the longitudinal line(the green line in Fig.2) on the sample

后,我们对这几组拉曼散射光谱进行了光谱解析,得到了它们的拉曼散射谱的谱峰信息,包括峰位、散射峰的峰值强度。除了位置1和6两个点外,其他的点位的检测光谱均解析出了明确的拉曼散射光谱信息。表1中列出了可以确定拉曼散射信息的测试点的拉曼峰位和相对峰值强度比。表中的相对强度比是以谱最强峰峰值为准归一化值。拉曼峰位均值是以在同一波数附近的拉曼散射峰的峰位加权平均而获得一个参考值,以此来衡量拉曼散射峰的偏移;拉曼散射峰会由于分子受到极化环境或应力影响而移动,一般来自同一类分子的某些振动模式,对这些外界影响的响应是一致的,即都向一个偏移方向改变。这样可以帮助我们对拉曼散射峰进行分组和归类。当然,拉曼峰位的移动受到多重因素的影响,而且影响的程度也各不相同。所以对散射峰位的移动程度进行衡量是必要的。考虑到测试系统光谱仪光谱分辨率,在 $\pm 0.8 \text{ cm}^{-1}$ 以内的解析光谱峰位波动可以归为系统误差。因此,我们只考虑变化幅度高于 $0.8 \text{ cm}^{-1}$ 的峰位移动。

表1中的拉曼峰位相对移动表明,针对1134 $\text{cm}^{-1}$ 、1591 $\text{cm}^{-1}$ 、1344 $\text{cm}^{-1}$ 、1399.4 $\text{cm}^{-1}$ 和1231 $\text{cm}^{-1}$ 附近的5个强散射峰,在不同测试点检测到的峰位基本保持不变(峰位相对移动小于 $0.8 \text{ cm}^{-1}$ )。1134 $\text{cm}^{-1}$ 附近的拉曼散射与生物组织中的脂类分子有关;1591 $\text{cm}^{-1}$ 附近的拉曼散射来自于蛋白酶和神经组织分子中醌式环 $\text{C}=\text{N}$ 伸缩振动模式;1344 $\text{cm}^{-1}$ 附近的拉曼散射与蛋白质中色氨酸(Tryptophan, Trp)吡啶环的CH和 $\text{CH}_2$ 键等变形呼吸振动模式

表1 样本同一区域不同测试点的拉曼散射峰位置与相对强度分布

Tab. 1 Raman peak positions and relative intensities at different measurement points within the same sample region

峰位均值/cm <sup>-1</sup>	峰位位移/cm <sup>-1</sup>				相对强度			
	点2	点3	点4	点5	点2	点3	点4	点5
1 641.0	—	—	-1.0	1.2	—	—	0.41	0.10
1 625.1	0.0	—	—	—	0.11	—	—	—
1 610.0	—	—	—	0.0	—	—	—	0.26
1 591.0	-0.3	-0.4	0.6	0.1	0.77	0.56	0.74	0.66
1 551.6	-1.8	-0.9	1.1	1.5	0.38	0.31	0.67	0.52
1 442.0	1.9	0.2	—	-2.0	0.12	0.08	—	0.25
1 399.4	-0.8	0.0	—	0.8	0.27	0.16	—	0.28
1 367.1	0.7	0.6	-1.9	0.8	0.36	0.24	0.24	0.40
1 344.0	0.1	0.6	-0.8	-0.2	0.50	0.46	0.42	0.58
1 309.0	0.9	0.7	-2.6	0.6	0.54	0.48	0.55	0.55
1 231.0	0.0	-0.1	0.1	0.2	0.28	0.27	0.34	0.26
1 173.8	-0.8	1.9	-2.6	1.5	0.42	0.38	0.51	0.40
1 134.0	0.2	0.2	-0.7	0.4	1.00	1.00	1.00	1.00
1 085.5	-1.1	-1.3	0.6	1.9	0.19	0.13	0.39	0.27
1 003.0	-0.7	-0.9	—	1.8	0.29	0.34	—	0.37
986.0	—	—	0.0	—	—	—	0.46	—
976.0	0.2	0.2	—	-0.5	0.17	0.22	—	0.24
950.0	1.1	5.8	-0.6	-6.3	0.15	0.18	0.27	0.13
752.0	0.9	0.9	-2.6	0.7	0.85	0.85	0.86	0.81
680.0	-0.4	-0.8	1.8	-0.6	0.10	0.08	0.20	0.07

相关; 1 399.4 cm<sup>-1</sup>附近的拉曼散射来自于蛋白分子中 C=O、对称伸缩以及 CH<sub>2</sub>、NH 变形模式<sup>[24]</sup>; 1 231 cm<sup>-1</sup>附近的散射峰是蛋白质酰胺 III 带 C—N 伸缩与 N—H 面内弯曲的同相组合模式<sup>[24-28]</sup>。从相对强度看, 除 1 231 cm<sup>-1</sup>和 1 399.4 cm<sup>-1</sup>外, 其余几个散射峰多为强峰, 相对强度高于 0.5, 说明这几个散射峰对应的分子是构建脑组织纹理结构的主要成分; 而且它们的结构比较稳定, 脑组织微环境对它们的影响很小。可以推测, 通过这几个拉曼峰强度面分布成像, 应能反映出组织纹理结构的图像。

拉曼散射谱中对应 1 367.1 cm<sup>-1</sup>、1 309 cm<sup>-1</sup>、1 003 cm<sup>-1</sup>、752 cm<sup>-1</sup>和 680 cm<sup>-1</sup>附近的散射峰在个别的测量点处峰位偏移很大, 而其他位置则保持高度的一致性(这些测量点的谱峰之间的位移小于 0.3 cm<sup>-1</sup>)。1 367.1 cm<sup>-1</sup>附近的拉曼散射与脂类分子有关<sup>[24]</sup>; 1 309 cm<sup>-1</sup>、752 cm<sup>-1</sup>和 1 003 cm<sup>-1</sup>附近的拉曼散射与蛋白分子的亚结构有关<sup>[24-28]</sup>, 976 cm<sup>-1</sup>附近的拉曼散射与核酸的磷酸骨架振动相关<sup>[24]</sup>。在个别位置的峰位大偏移可能是由于局部微环境的改变(如分子与某种离子或基团键合等)引起了与该类振动模式相关联的分子振动弹性模量的变化。因为这几个散射峰的峰位移动只在局部微区域发生, 若能确定引起移动的根源, 由峰位移动的信息, 通过峰位移动量的面分布成像可以了解该因素的分布构象。这几个散射峰的强

度分布比较分散, 既有强峰也有很弱的峰, 而且 1 003 cm<sup>-1</sup>和 976 cm<sup>-1</sup>散射信号在个别位置还检测不到, 散射峰的消失预示着微环境的某些作用直接改变了分子的对称性, 从而使对应该对称性振动模式软化。所以从这几个特征拉曼峰的强度面分布也可检测微环境信息。

拉曼散射在 1 551.6 cm<sup>-1</sup>、1 442 cm<sup>-1</sup>、1 173.8 cm<sup>-1</sup>和 1 085.5 cm<sup>-1</sup>附近的拉曼峰的峰位波动较大, 属于对环境敏感分子的振动模式, 它们的散射峰强度在不同的测试点波动也很大, 应是该类振动模式对组织内微环境敏感造成的。可能与分子在组织结构中受到不均匀的力或分子作用的影响有关。这些散射峰作为敏感体, 可以勾勒组织环境的某些大范围分布信息。

还有几个散射峰只在个别的位置点检测到, 如 1 641 cm<sup>-1</sup>、1 625 cm<sup>-1</sup>、1 610 cm<sup>-1</sup>和 986 cm<sup>-1</sup>附近的散射峰, 这必然与相关分子的分布有关, 这类分子应不是主要构成的成分, 只在某些位置出现。由于分布密度不均, 其拉曼散射强度也会出现波动。

脑组织受到损伤时, 损伤程度不同区域的组织细胞会发生改变, 这些改变会体现在分子水平上的分子振动模式的变化。图 5 给出了扣除荧光和背景散射后样本的正常区、坏死区和水肿区的一些典型拉曼散射 5149 谱, 3 个谱图的差异非常明显。与正常区的拉曼散射谱比较, 水肿区的散

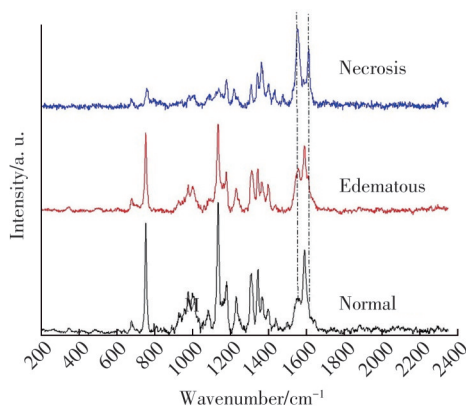


图5 样本在不同受损伤区的典型拉曼光谱,3个图谱的对应关系如下:上图对应坏死区,中图对应水肿区,下图为正常区。竖直点划线为峰位比较作参考用

Fig.5 Typical Raman spectra of the sample from different damaged regions, the three spectra correspond as follows: the upper spectrum to the necrotic region, the middle spectrum to the edematous region, and the lower spectrum to the normal region. The vertical dashed lines serve as reference peak positions for comparison

射峰基本保持了一定的相似性,只是在个别的散射峰的相对强度发生了改变,在 $1\ 500\sim 1\ 600\ \text{cm}^{-1}$ 和 $1\ 000\sim 1\ 250\ \text{cm}^{-1}$ 光谱区的两组拉曼散射峰相比

较明显地发生了强度比改变,这反映了脑组织的某些成分在量上的变化。与水肿区的拉曼散射谱改变相比,坏死区的拉曼光谱变化更为显著,在低波数范围,散射峰强度显著降低,而且峰高对应的强度比也显著变化。 $1\ 134\ \text{cm}^{-1}$ 和 $752\ \text{cm}^{-1}$ 附近的强散射峰发生明显变化,说明脑组织架构发生了很大改变。特别是 $1\ 134\ \text{cm}^{-1}$ 附近的散射峰消失,预示着在坏死区某种主体构成分子完全被改变了,从而使得这一振动模式被抑制;而 $752\ \text{cm}^{-1}$ 附近的强散射峰衰减并且峰位位移到 $759\ \text{cm}^{-1}$ 附近。在一些特定波段,相邻散射峰,如峰 $1\ 591\ \text{cm}^{-1}$ 与峰 $1\ 551\ \text{cm}^{-1}$ 强度比值由高转低,强弱关系逆转。 $1\ 591\ \text{cm}^{-1}$ 峰消失,而 $1\ 611\ \text{cm}^{-1}$ 附近出现了强散射峰, $1\ 551\ \text{cm}^{-1}$ 附近的拉曼散射峰移到了 $1\ 555.7\ \text{cm}^{-1}$ 。

我们对病理样本正常、水肿和坏死区的拉曼散射光谱进行了光谱解析,得到了它们的拉曼散射谱的散射峰信息,包括峰位、散射峰的峰值及积分强度、峰的线宽。表2中列出了可以确定拉曼散射信息的测试点的拉曼峰位和相对强度比。表中的相对强度比是以谱最强峰峰值为准归一化值。拉曼散射峰会由于分子受到极化环境或应力影响而移动,一般来自同一类分子的某些振动模式,对

表2 正常、水肿和坏死区样本的的拉曼散射峰位、强度与来源

Tab. 2 Raman shift positions, intensities, and molecular origins of samples from normal, edematous, and necrotic regions

正常		水肿		坏死		来源
峰位/ $\text{cm}^{-1}$	相对强度	峰位/ $\text{cm}^{-1}$	相对强度	峰位/ $\text{cm}^{-1}$	相对强度	
1 636.2	0.05	1 626.6	0.11	—	—	蛋白质酰胺 I (C=O 伸缩) <sup>[26-28]</sup>
—	—	—	—	1 611.1	0.67	NH <sub>2</sub> <sup>[24]</sup>
1 591.3	0.58	1 590.7	0.77	—	—	酞式环 C=N 伸缩 <sup>[24]</sup>
1 551.3	0.23	1 550.8	0.38	1 555.7	1.00	色氨酸 <sup>[24]</sup>
1 498.6	0.05	—	—	—	—	苯式环 C=C 酞式环 <sup>[24]</sup>
—	—	—	—	1 477.3	0.09	蛋白质酰胺 II CN <sup>[24]</sup>
1 439.7	0.09	1 443.9	0.12	1 432.2	0.19	脂肪酰基链的 CH <sub>2</sub> 弯曲振动模式 <sup>[25]</sup>
1 398.4	0.15	1 398.6	0.27	1 400.5	0.24	C=O, 对称伸缩, CH <sub>2</sub> 变形 NH 变形 <sup>[24]</sup>
1 368.0	0.24	1 367.8	0.36	1 364.9	0.49	脂类 CH <sub>3</sub> <sup>[24]</sup>
1 344.5	0.47	1 344.1	0.50	1 342.1	0.36	蛋白质 CH, CH <sub>2</sub> 等变形 <sup>[24]</sup>
1 309.4	0.48	1 310.8	0.54	1 308.7	0.28	蛋白质酰胺 III 带 C—N 伸缩与 N—H
1 231.7	0.25	1 231.0	0.27	1 222.4	0.18	面内弯曲的同相组合 <sup>[24-28]</sup>
1 176.6	0.35	1 173.2	0.42	1 178.2	0.26	胞嘧啶-鸟嘌呤 <sup>[24]</sup>
1 134.7	1.00	1 134.1	1.00	1 136.4	0.15	脂肪酸 <sup>[24]</sup>
1 080.9	0.14	1 084.4	0.19	1 088.2	0.07	磷脂 <sup>[24]</sup>
1 002.6	0.30	1 002.3	0.29	991.9	0.10	苯丙氨酸呼吸振动模式 <sup>[27]</sup>
976.2	0.21	976.1	0.17	—	—	核糖振动 <sup>[24]</sup>
957.6	0.11	951.1	0.15	—	—	蛋白质的 CH <sub>3</sub> <sup>[24]</sup>
930.7	0.12	—	—	932.7	0.02	蛋白质 C—C 骨架 <sup>[24]</sup>
—	—	—	—	828.3	0.05	O—P—O 呼吸环 <sup>[24]</sup>
752.2	0.90	752.1	0.85	759.5	0.20	色氨酸相关的呼吸峰 <sup>[24]</sup>
678.1	0.08	680.4	0.10	678.2	0.10	DNA 环呼吸峰 <sup>[24]</sup>

这些外界影响的响应是一致的,即都向一个偏移方向改变。当然,拉曼峰的移动受到多重因素的影响,而且影响的程度也各不相同。表2中的拉曼峰强度变化表明,1 134  $\text{cm}^{-1}$ 附近的拉曼散射在坏死的脑组织纹理结构区大幅消弱,1 134  $\text{cm}^{-1}$ 峰对应着脂肪类结构<sup>[25]</sup>,预示着当出现坏死时,脂肪类物质消耗很快。

与色氨酸相关结构的振动发生奇特的变化,在坏死区相对正常和水肿区,752  $\text{cm}^{-1}$ 附近的散射峰对应的对称呼吸振动频率蓝移,而且散射强度被抑制;而同时1 551  $\text{cm}^{-1}$ 峰对应色氨酸相关结构C=C骨架振动也被抑制,出现强的对应C=N和NH拉曼活性振动。这说明,坏死区的环境引发了色氨酸分子构型的扭曲,改变了分子极化构型,从而改变分子诱导极化率的张量,使原有的弱拉曼激活振动模式张量分量增大,消减了诱导极化率张量中拉曼强激活的模式分量。

1 134  $\text{cm}^{-1}$ 、1 551  $\text{cm}^{-1}$ 、752  $\text{cm}^{-1}$ 和1 590  $\text{cm}^{-1}$ 附近的拉曼信号峰在脑组织发生损伤的部位在拉

曼散射峰峰位和强度出现明显而清晰的改变,属于对脑组织环境敏感分子的振动模式。这些拉曼散射峰可以作为敏感信号,可以勾勒脑组织改变的轮廓信息。

## 4 结 论

本文检测了受损伤脑组织区正常、水肿和坏死部位的特质微结构的拉曼光谱,比较了脑损伤组织的拉曼光谱特征,分析了不同部位拉曼散射组峰的峰位和相对强度与脑组织正常、水肿和坏死部位的一些对应关系。实验结果表明,拉曼光谱技术显示出可以标记坏死和水肿组织变化的潜力,有助于区分正常和异常状态的脑细胞。拉曼光谱技术在临床应用中仍处于研究阶段,本研究为脑组织断面拉曼光谱扫描分析提供了实验依据。

本文专家审稿意见及作者回复内容的下载地址:  
<http://cjl.lightpublishing.cn/thesisDetails#10.37188/CJL.20260029>

## 参 考 文 献:

- [ 1 ] PARASKEVAIDI M, MORAIS C L M, HALLIWELL D E, *et al.* Raman spectroscopy to diagnose Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in blood [J]. *ACS Chem. Neurosci.*, 2018, 9(11): 2786-2794.
- [ 2 ] CHEN C, QI J F, LI Y, *et al.* Applications of Raman spectroscopy in the diagnosis and monitoring of neurodegenerative diseases [J]. *Front. Neurosci.*, 2024, 18: 1301107.
- [ 3 ] SHAIKH R, DANIEL A, LYNG F M. Raman spectroscopy for early detection of cervical cancer, a global women's health issue—a review [J]. *Molecules*, 2023, 28(6): 2502-24.
- [ 4 ] KHRISTOFOROVA Y, BRATCHENKO L, BRATCHENKO I. Raman-based techniques in medical applications for diagnostic tasks: a review [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(21): 15605.
- [ 5 ] FOUSKOVÁ M, VALIŠ J, SYNYSYA A, *et al.* *In vivo* Raman spectroscopy in the diagnostics of colon cancer [J]. *Analyt.*, 2023, 148(11): 2518-2526.
- [ 6 ] QI Y P, CHEN E X, HU D, *et al.* Applications of Raman spectroscopy in clinical medicine [J]. *Food Front.*, 2024, 5(2): 392-419.
- [ 7 ] 尹亚宁, 王爽, 龚宇泽, 等. 皮肤组织显微共聚焦拉曼光谱成像研究 [J]. *激光生物学报*, 2016, 25(5): 391-397.  
YIN Y N, WANG S, GONG Y Z, *et al.* A study on biochemical constitution of human skin tissue by confocal Raman microspectroscopy imaging [J]. *Acta Laser Biol. Sinica*, 2016, 25(5): 391-397. (in Chinese)
- [ 8 ] 叶佳伟, 唐一博, 李科良, 等. 基于溶致液晶制备拉曼光谱增强基底的新冠病毒检测 [J]. *液晶与显示*, 2025, 40(4): 588-597.  
YE J W, TANG Y B, LI K L, *et al.* Detection of NeoCoronavirus based on Raman spectroscopy-enhanced substrates prepared by lyotropic liquid crystals [J]. *Chin. J. Liq. Cryst. Disp.*, 2025, 40(4): 588-597. (in Chinese)
- [ 9 ] 高泽红, 于晶功, 刘福祥, 等. 结直肠癌组织中脂类伸缩振动的拉曼光谱 [J]. *中国激光*, 2010, 37(2): 605-608.  
GAO Z H, YU J G, LIU F Y, *et al.* Micro-Raman spectra for lipids C—H in colorectal tissue [J]. *Chin. J. Lasers*,

- 2010, 37(2): 605-608. (in Chinese)
- [ 10 ] LIU K X, ZHAO Q, LI B, *et al.* Raman spectroscopy: a novel technology for gastric cancer diagnosis [J]. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2022, 10: 856591.
- [ 11 ] 尹立建, 饶云江, 代剑华, 等. 光纤拉曼光谱系统对胃癌的快速诊断的可行性研究 [J]. *光电工程*, 2019, 46(4): 180645.
- YIN L J, RAO Y J, DAI J H, *et al.* A feasibility study of using fiber-optic Raman spectrum system for fast diagnosis of gastric cancer [J]. *Opto-Electron. Eng.*, 2019, 46(4): 180645. (in Chinese)
- [ 12 ] HANNA K, KRZOSKA E, SHAABAN A M, *et al.* Raman spectroscopy: current applications in breast cancer diagnosis, challenges and future prospects [J]. *Br. J. Cancer*, 2022, 126(6): 1125-1139.
- [ 13 ] WILKOSZ N, CZAJA M, SEWERYN S, *et al.* Molecular spectroscopic markers of abnormal protein aggregation [J]. *Molecules*, 2020, 25(11): 2498.
- [ 14 ] LI D X, WANG G Y, SUN M Z, *et al.* Chiral bimetallic Pt@Au octapods with spiral four-petal flower-like symmetric configuration as sensitive SERS probes [J]. *Angew. Chem.*, 2025, 137(19): e202501894.
- [ 15 ] STEVENS A R, STICKLAND C A, HARRIS G, *et al.* Raman spectroscopy as a neuromonitoring tool in traumatic brain injury: a systematic review and clinical perspectives [J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1227.
- [ 16 ] 李海滨, 王与焯, 王泽龙, 等. 太赫兹波与拉曼光谱技术在脑创伤检测中的应用研究 [J]. *红外与毫米波学报*, 2025, 44(5): 703-719.
- LI H B, WANG Y Y, WANG Z L, *et al.* Terahertz wave and Raman spectroscopy technology application in traumatic brain injury [J]. *J. Infrared Millimeter Waves*, 2025, 44(5): 703-719. (in Chinese)
- [ 17 ] 李燕雏, 沈兰, 王丹, 等. 利用拉曼光谱对Ⅲ, Ⅳ级脑胶质瘤诊断和分级的研究 [J]. *激光生物学报*, 2021, 30(6): 553-558.
- LI Y C, SHEN L, WANG D, *et al.* Diagnosis and grading of grade Ⅲ & Ⅳ glioma in human by Raman spectroscopy [J]. *Acta Laser Biol. Sinica*, 2021, 30(6): 553-558. (in Chinese)
- [ 18 ] 王宇宸, 李杨, 吴歆怡, 等. 拉曼成像技术在脑胶质瘤检测中的研究进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 25(6): 398-401.
- WANG Y C, LI Y, WU X Y, *et al.* Research progress of Raman imaging technology in glioma detection [J]. *Chin. J. Clin. Pharm.*, 2016, 25(6): 398-401. (in Chinese)
- [ 19 ] LONG D A. *The Raman Effect: A Unified Treatment of the Theory of Raman Scattering by Molecules* [M]. Chichester: Wiley Press, 2002.
- [ 20 ] POINTER K B, ZHANG R R, KUO J S, *et al.* Detecting brain tumor with Raman scattering microscopy [J]. *Neurosurgery*, 2014, 74(2): N12- N14.
- [ 21 ] JI M B, ORRINGER D A, FREUDIGER C W, *et al.* Rapid, label-free detection of brain tumors with stimulated Raman scattering microscopy [J]. *Sci. Transl. Med.*, 2013, 5(201): 201ra119.
- [ 22 ] HOLLON T, ORRINGER D A. Label-free brain tumor imaging using Raman-based methods [J]. *J. Neuro-Oncol.*, 2021, 151(3): 393-402.
- [ 23 ] 葛梅兰, 王与焯, 李海滨, 等. 拉曼光谱技术在脑胶质瘤检测中的应用研究 [J]. *中国光学(中英文)*, 2024, 17(5): 995-1013.
- GE M L, WANG Y Y, LI H B, *et al.* Application of Raman spectroscopy in the detection of brain glioma [J]. *Chin. Opt.*, 2024, 17(5): 995-1013. (in Chinese)
- [ 24 ] MOVASAGHI Z, REHMAN S, REHMAN I U. Raman spectroscopy of biological tissues [J]. *Appl. Spectrosc. Rev.*, 2007, 42(5): 493-541.
- [ 25 ] CZAMARA K, MAJZNER K, PACIA M Z, *et al.* Raman spectroscopy of lipids: a review [J]. *J. Raman Spectrosc.*, 2015, 46(1): 4-20.
- [ 26 ] MESIAS V S D, ZHANG J N, FU W H, *et al.* Enhanced characterization of protein secondary structure transitions using Raman and SERS measurements combined with 2D correlation spectroscopy and principal component analysis [J]. *Spectrochim. Acta, Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2025, 343: 126607.
- [ 27 ] RYGULA A, MAJZNER K, MARZEC K M, *et al.* Raman spectroscopy of proteins: a review [J]. *J. Raman Spectrosc.*, 2013, 44(8): 1061-1076.

- [ 28 ] HALSEY C. *Deep Ultraviolet Resonance Raman Spectroscopy of Membrane Proteins* [D]. Columbia: University of Missouri-Columbia, 2012.



高岩昊(1996-),男,吉林通榆人,硕士研究生,2019年于哈尔滨工业大学获得学士学位,主要从事拉曼光谱数据分析研究。

E-mail: 1002102008@qq.com



张立功(1968-),男,山东莱州人,博士,研究员,博士生导师,2003年于中国科学院长春光学精密机械与物理研究所获得博士学位,主要从事光谱测试技术与分析(特别是材料光学与发光过程、光电材料的光、电谱分析技术与动力学分析技术等方面)研究。

E-mail: zhanglg@ciomp.ac.cn